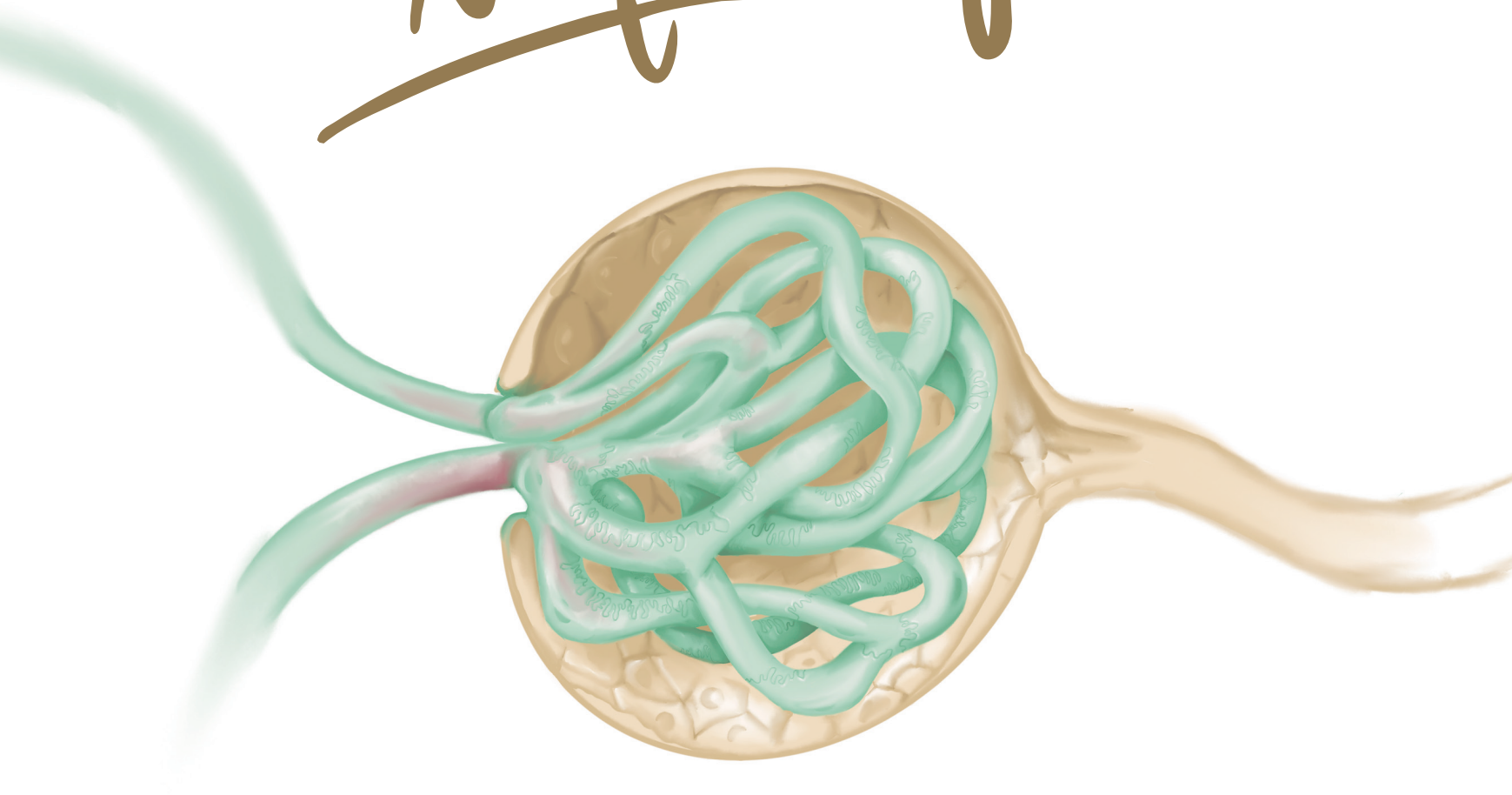


Nefrología



Coordinadoras

Inés Aragoncillo Saúco
Tania Linares Grávalos

Autores

Inés Aragoncillo Saúco
Isabel Galán Carrillo

Alejandro García Álvarez
Ana María García Prieto
Tania Linares Grávalos

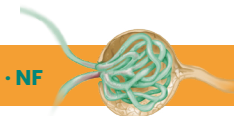
Erika Lozano Rincón
Luis Alberto Sánchez Cámara

Director de la obra

Fernando de Teresa Galván

Índice

01. Repaso anatomofisiológico	1	07. Glomerulonefritis	53
1.1. Principales funciones del riñón	2	7.1. Definición	54
1.2. Vascularización del riñón	2	7.2. Clasificación	54
1.3. Estructura y función del glomérulo	2	7.3. Nefropatía IgA	54
1.4. Estructura y función del túbulo renal	6	7.4. Nefropatía membranosa	56
1.5. Regulación hormonal de la nefrona	11	7.5. Glomerulonefritis postestreptocócica	57
02. Trastornos hidroelectrolíticos	13	7.6. Glomerulonefritis extracapilares o rápidamente progresivas	59
2.1. Trastornos hidroelectrolíticos específicos	14	7.7. Nefropatía de cambios mínimos	59
2.2. Equilibrio ácido-base	20	7.8. Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	60
03. Alteraciones en el sedimento urinario	27	7.9. Nefropatías mediadas por inmunocomplejos y/o complemento con patrón de daño mesangiocapilar	61
3.1. Hematuria	28	08. Afectación renal en las enfermedades sistémicas	67
3.2. Proteinuria	28	8.1. Introducción	68
3.3. Leucocituria	28	8.2. Vasculitis	68
3.4. Cilindros	29	8.3. Vasculitis asociadas a ANCA (VAA)	69
04. Fracaso renal agudo	31	8.4. Enfermedad por anticuerpos anti-MBG (enfermedad de Goodpasture)	70
4.1. Definición	32	8.5. Vasculitis por IgA (púrpura de Schönlein-Henoch)	71
4.2. Epidemiología	32	8.6. Nefropatía lúpica	71
4.3. Fisiopatología. Clasificación	32	8.7. Crioglobulinemia	73
4.4. Insuficiencia renal aguda prerrenal	32	8.8. Poliarteritis nodosa	74
4.5. Insuficiencia renal aguda parenquimatosa	33	8.9. Otras patologías autoinmunitarias	74
4.6. Insuficiencia renal aguda postrenal	34	8.10. Glomerulonefritis relacionadas con infecciones	75
4.7. Diagnóstico diferencial del FRA	35	8.11. Mieloma múltiple y gammopatías monoclonales	76
05. Enfermedad renal crónica	37	8.12. Enfermedades por depósitos fibrilares	78
5.1. Definición	38	8.13. Enfermedad de Fabry	79
5.2. Clasificación	38	8.14. Nefropatías relacionadas con el colágeno IV	79
5.3. Etiología	38	8.15. Neoplasias y daño renal	80
5.4. Clínica	38	09. Microangiopatías trombóticas	83
5.5. Terapia renal sustitutiva	41	9.1. Definición	84
06. Introducción a la patología glomerular	45	9.2. Etiología	84
6.1. Principales mecanismos de daño glomerular	46	9.3. Patogenia	84
6.2. Principales patrones histológicos de daño glomerular	47	9.4. Anatomía patológica	84
6.3. Daño glomerular y su correlación clínica	49	9.5. Clínica y analítica	84
6.4. Síndrome nefrótico	49	9.6. Diagnóstico diferencial	85
6.5. Síndrome nefrítico	51	9.7. Tratamiento	85



10. Enfermedad renal diabética 87	12. Enfermedades quísticas hereditarias 103
10.1. Epidemiología 88	12.1. Enfermedad poliquística del adulto 104
10.2. Patogenia y anatomía patológica 88	12.2. Poliquistosis renal autosómica recesiva 105
10.3. Clínica y diagnóstico 89	12.3. Otras poliquistosis 105
10.4. Tratamiento 90	
11. Trastornos tubulointersticiales del riñón. Fármacos y riñón 93	13. Hipertensión y riñón. Enfermedades vasculares renales 107
11.1. Trastornos tubulointersticiales. Generalidades 94	13.1. Clasificación de la hipertensión 108
11.2. Nefritis tubulointersticial aguda 94	13.2. Relación entre hipertensión y riñón: patogénesis de la hipertensión en la enfermedad renal 108
11.3. Nefritis tubulointersticial crónica 95	13.3. Hipertensión renovascular 108
11.4. Tubulopatías y diuréticos 96	13.4. Enfermedades vasculares renales 110
11.5. Daño renal asociado a AINE 101	
11.6. Ajuste de dosificación de fármacos en la insuficiencia renal 101	Bibliografía 115



Repaso anatomofisiológico

Orientación MIR

Lo más importante de este tema introductorio para el examen es conocer:

- Los mecanismos de medida y estimación del filtrado glomerular.
- La autorregulación glomerular y la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona.
- Las principales funciones de cada segmento tubular (transportadores y permeabilidad al agua).
- Las principales funciones hormonales del riñón.

Preguntas MIR

- | | |
|------------------------------------|----------------------------------|
| ► MIR 23-24, 28 | ► MIR 16-17, 43 |
| ► MIR 22-23, 32 | ► MIR 15-16, 112 |
| ► MIR 21-22, 29 | ► MIR 14-15, 213 |
| ► MIR 20-21, 29; MIR 20-21, 169-UR | ► IR 13-14, 39 |
| ► MIR 18-19, 139 | ► MIR 12-13, 206; MIR 12-13, 207 |
| ► MIR 17-18, 48 | |

Conceptos clave

- ◉ El riñón tiene tres funciones básicas: depurativa (eliminando las sustancias de desecho), homeostática (manteniendo el equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base) y endocrina (sintetizando eritropoyetina, renina y $1,25(\text{OH})_2$ vitamina D).
- ◉ El flujo sanguíneo renal es aproximadamente el 20% del gasto cardíaco, es decir, 1.200 mL/min. El flujo plasmático renal es la mitad del flujo sanguíneo renal (600 mL/min). El FG normal es el 20% del flujo plasmático renal (120 mL/min).
- ◉ El método más exacto para medir el filtrado glomerular (FG) es el aclaramiento de inulina.
- ◉ El aclaramiento de creatinina puede sobrestimar el FG. El FG se puede estimar mediante fórmulas sin que sea necesaria la recogida de orina de 24 horas.
- ◉ El mecanismo de autorregulación glomerular es fundamental para mantener el FG independientemente de los cambios en la tensión arterial. El estímulo más importante para la síntesis de renina es la hipoperfusión glomerular. Paralelamente la mácula densa estimula el eje RAA cuando disminuye la llegada de NaCl al túbulo distal. La AT-II actúa sobre la arteriola eferente y es el vasoconstrictor más importante a nivel glomerular.
- ◉ En el túbulo proximal se absorbe entre el 60-80% de todo lo filtrado, siendo el único segmento capaz de reabsorber glucosa, aminoácidos y fosfato (estimulado por angiotensina II).
- ◉ El mecanismo de contracorriente del asa de Henle es imprescindible para crear un intersticio hipertónico que sea capaz de "arrastrar" agua del túbulo colector medular a los capilares, y poder así concentrar la orina (mediado por ADH). Las patologías tubulointersticiales cursan con poliuria por fallo de este mecanismo.
- ◉ La reabsorción de magnesio se produce mayoritariamente en el asa de Henle.
- ◉ En el túbulo distal se realiza el ajuste de la calciuria, mientras que en túbulo colector cortical se ajusta la secreción de potasio e hidrogeniones (mediado por aldosterona).

1.1. Principales funciones del riñón

La estructura del riñón viene **determinada por su función**; entre las más importantes, conviene destacar las siguientes:

- **Depurar la sangre** de determinados productos de desecho producidos por el organismo.
- **Mantener el balance** neutro de agua y electrolitos, ajustando la osmolaridad y composición de la orina.
- **Fabricar el bicarbonato** que se destruye cada día con la dieta (1 mEq de bicarbonato/kg/día).
- **Fabricar o activar tres hormonas**: eritropoyetina, renina y $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (metabolito activo de la vitamina D).

Para llevar a cabo su función, cada riñón está organizado en un millón de estructuras llamadas nefronas, que se forman en la cuarta semana de desarrollo embrionario a partir del mesodermo (Figura 1.1). Cada una de ellas cuenta con un elemento filtrante, el glomérulo, que filtra el 20% del agua y los solutos del plasma (**filtración**), seguido de un elemento de procesado, el túbulo, que añade a la orina lo que el glomérulo no haya podido filtrar (**secreción**), recupera lo que se haya filtrado, pero no se quiera eliminar por orina (**reabsorción**) y, finalmente, ajusta las cantidades resultantes de agua, sodio, potasio, calcio, magnesio, cloro..., a las que se han ingerido para mantener el balance.

Estas funciones se hallan repartidas a lo largo del túbulo; por eso, al estudiar el túbulo, se divide en secciones para entender cómo cada segmento contribuye a la función global del mismo.

1.2. Vascularización del riñón

La **arteria renal principal** se divide en **dos ramas** principales: **ventral y dorsal**, de las que salen ramas segmentarias, interlobares, arciformes

(separan la corteza de la médula) e interlobulares. De estas últimas salen las arteriolas aferentes que van a los glomérulos donde forman el ovillo capilar glomerular, y salen de los mismos formando la arteriola eferente.

De las eferentes salen los capilares peritubulares que rodean los túbulos proximal y distal de la corteza y los *vasa recta*, que entran en la médula acompañando a la asa de Henle. Los capilares peritubulares confluyen en vénulas poscapilares y estas en venas que con división similar a la red arterial acaban formando la vena renal (Figura 1.2). El túbulo es la región más sensible a la isquemia (inducida bien por hipoperfusión renal secundaria a situaciones de hipovolemia, bajo gasto o tercer espacio; o bien por toma de fármacos como los AINE).

La **vena renal izquierda** recibe el drenaje de la vena gonadal izquierda, por lo que una trombosis de la vena renal izquierda produce un varicocele izquierdo en el varón, o una congestión pélvica en la mujer. La vena gonadal derecha desemboca directamente en la vena cava.

1.3. Estructura y función del glomérulo

■ Estructura del glomérulo

El glomérulo está constituido por:

- Un elemento vascular, el **ovillo capilar**, compuesto de células endoteliales.
- Un elemento epitelial en forma de copa, la **cápsula de Bowman**, que envuelve al ovillo capilar. Está compuesta de células epiteliales viscerales (podocitos) y parietales.
- **Células mesangiales** localizadas en la parte central del ovillo rodeando y protegiendo a los capilares en su parte interna (Figura 1.3).

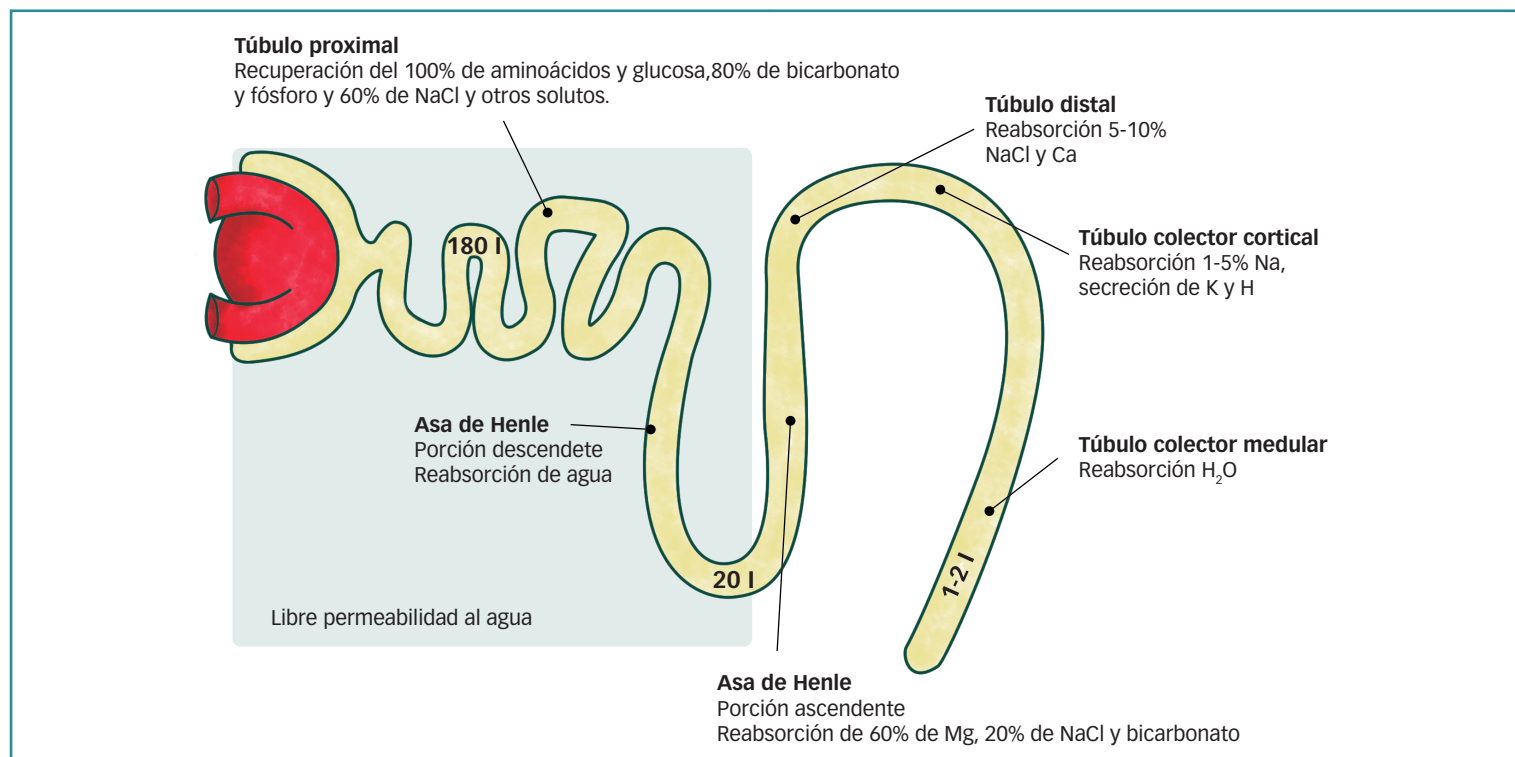


Figura 1.1. Esquema funcional de la nefrona.

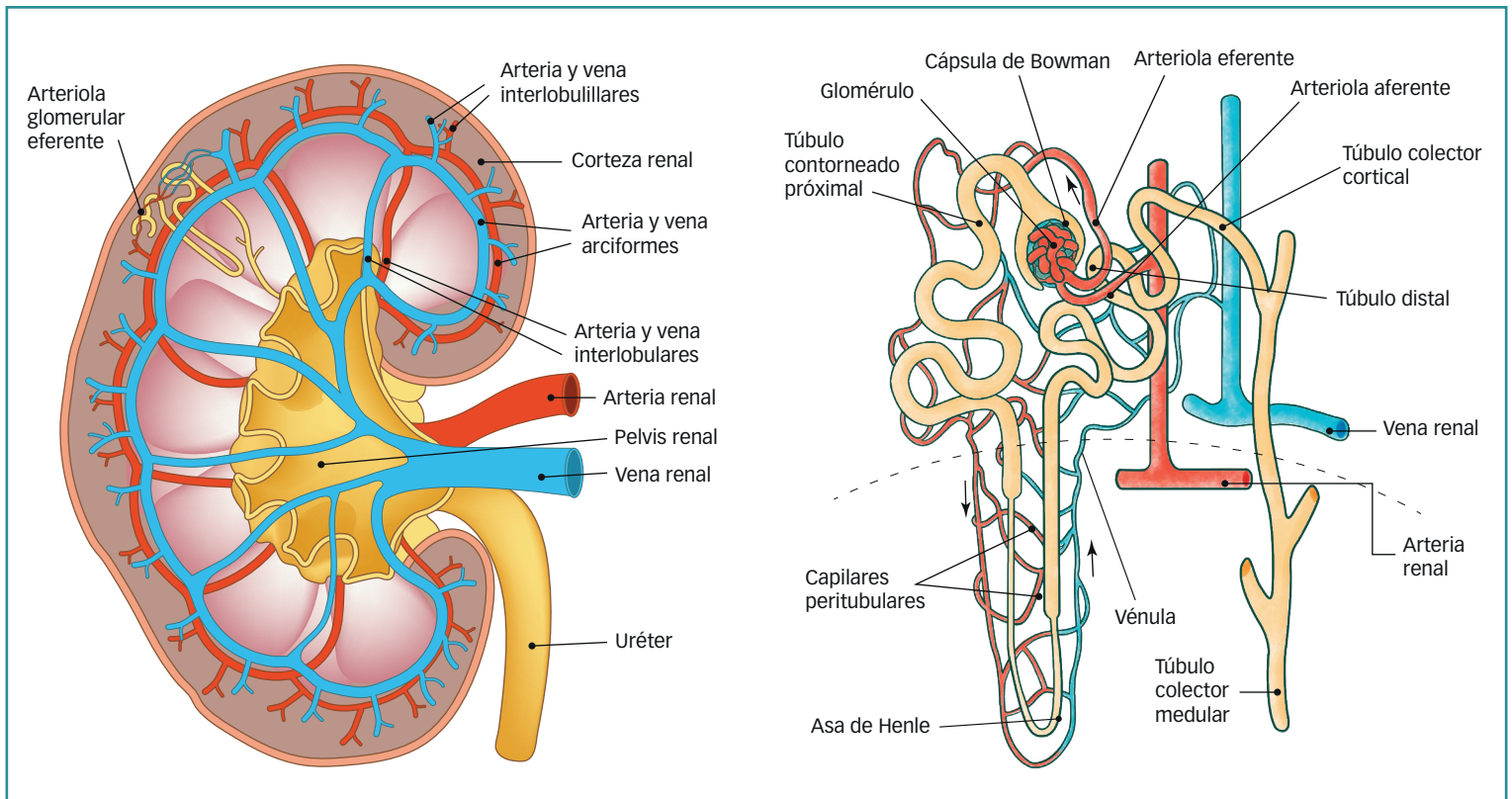
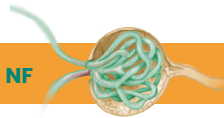


Figura 1.2. Vascularización renal.

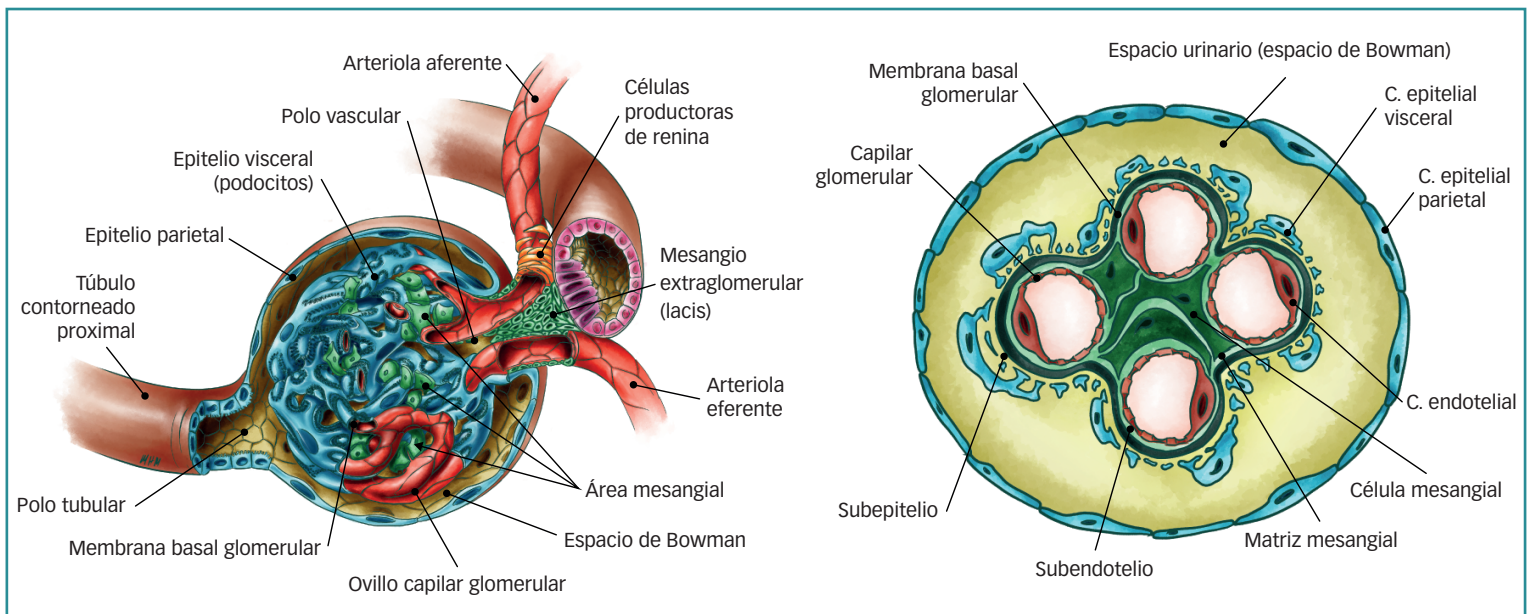


Figura 1.3. Esquema de los elementos del glomérulo.

La **membrana basal** (grosor 240-340 nm) se localiza entre la zona externa de los capilares y las células epiteliales viscerales o podocitos. Estos podocitos tienen una diferenciación especial con prolongaciones e interdigitaciones (pedicelos) que sustentan y envuelven a los capilares (Figura 1.4A).

La **barrera de permeabilidad** (Figura 1.4B) está compuesta por:

- La pared del capilar.
- La membrana basal.
- El epitelio visceral (podocitos).

- Los espacios que hay entre ellos:
 - subepitelio —entre membrana basal y epitelio—
 - subendotelio— entre membrana basal y endotelio capilar).

Además, tanto la membrana basal glomerular (MBG) como el podocito presentan una carga negativa que repele las proteínas. Por todo ello, la barrera de permeabilidad filtra en su mayoría pequeñas moléculas menores a 7.000 daltons (Da) y evita que se filtren elementos de más de 70.000 daltons con carga negativa, como la mayor parte de las proteínas. Cuando se daña esta barrera, aparecerá proteinuria.

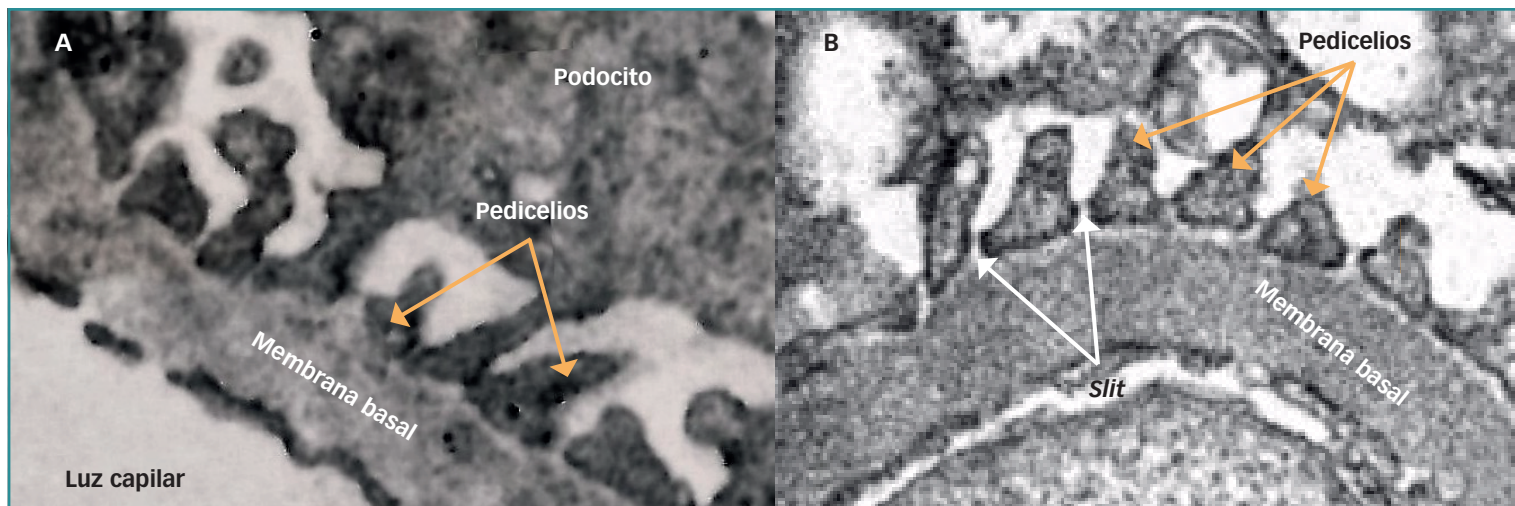


Figura 1.4. Cuerpo podocitario y pedicelos (A). Detalle pedicelos y diafragma o slit podocitario (B). (Cortesía del Dr. Díaz Crespo).

Las **células mesangiales** tienen capacidad fagocítica, contráctil, mensajera y estructural (sintetizan las proteínas de la matriz mesangial, que constituyen el soporte central del glomérulo y se mantienen en constante comunicación con las células podocitarias). Si se estimula el mesangio por citocinas proinflamatorias, factores de crecimiento u otras sustancias, las células mesangiales pueden proliferar y aumentar la síntesis de matriz mesangial, pudiendo llegar a formar nódulos, lesión histológica asociada a algunas glomerulopatías como la esclerosis nodular diabética de Kimmestiel-Wilson.

Los **capilares del ovillo glomerular** son fenestrados y la zona interna del capilar reposa directamente sobre las células del mesangio y la matriz mesangial, que “tapizan” el ovillo capilar (Figura 1.3). Por ello, la lesión del mesangio suele acompañarse de hematuria, ya que los hematíes quedan expuestos a las fenestraciones del endotelio (si la barrera de permeabilidad está intacta se podrá ver hematuria sin proteinuria significativa acompañante).

■ Filtrado glomerular. Métodos de medida del filtrado glomerular

La principal función del glomérulo es **fabricar la orina primitiva** a partir de un ultrafiltrado compuesto de agua y solutos (de pequeño peso molecular) que se obtiene gracias a la presión de filtración.

El ultrafiltrado primitivo o filtrado glomerular (FG) tiene una composición similar a la del plasma, pero sin proteínas (Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- , Mg^{++} , PO_4^{3-} , SO_4^{2-} , urea, creatinina, ácido úrico...).

Se forma en el espacio de Bowman y, posteriormente, atraviesa el túbulo donde sufre los **mecanismos de absorción y secreción** hasta llegar a la pelvis renal en forma de **orina definitiva**.

El FG normal está entre 90 y 120 mL/min y supone en torno a un 20% del flujo plasmático renal:

- Por las arteriolas aferentes entran aproximadamente 1.200 mL de sangre por minuto (flujo sanguíneo renal = 20% del gasto cardíaco = 1.200 mL/min).
- El flujo plasmático renal (FPR) es la mitad del flujo sanguíneo renal (FSR): 600 mL/min. Se mide mediante el aclaramiento de ácido paraaminohiápico (PAH).

- De los 600 mL/min de flujo plasmático renal, el 20% se filtra, constituyendo el filtrado glomerular (FG = 120 mL/min; fracción de filtración = FG/FPR = 20%).

- El plasma que sale por la arteriola eferente es de $600 - 120 = 480$ mL/min, es decir, la sangre está más concentrada: tiene un hematocrito entre un 5-10% más alto que la sangre en la arteriola aferente.

Un FG de 120 mL/min equivale a afirmar que se filtran en total 180 L/día de orina primitiva. La totalidad del líquido plasmático (3 L) pasa unas 60 veces diarias por nuestras nefronas.

- El método más exacto para medir el FG es el aclaramiento de inulina (también utilizados iohexol o Iotalamato), pero dado que son sustancias exógenas, en la práctica clínica se utiliza más el aclaramiento de creatinina con la recogida de orina de 24 horas.

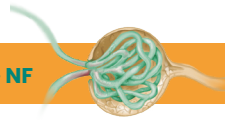
El aclaramiento de creatinina (Cr) puede sobreestimar entre un 10 y un 15% el FG en condiciones fisiológicas, pues parte de la Cr en orina proviene de la secreción tubular proximal. En situación de fallo renal grave esta sobreestimación puede llegar al 40%.

La cifra de Cr plasmática por sí sola es poco fiable, ya que no solo depende de la eliminación renal de esta molécula, sino de su producción (según masa muscular, edad, sexo...).

Aunque la elevación de Cr puede indicar insuficiencia renal, en algunos sujetos una elevación leve puede ser normal, y en otros, sin embargo, puede no llegar a elevarse por encima de los valores de referencia (0,6-1,2 mg/dL) hasta que el aclaramiento no esté reducido más del 50%. Por ello, se recomienda aplicar a esas cifras puntuales de Cr alguna de las fórmulas existentes, que estiman el FG sin necesidad de la recogida de orina de 24 horas.

Las **fórmulas más usadas** son ► MIR 15-16, 112; MIR 12-13, 206 :

- **Cockcroft-Gault:** a partir de la creatinina plasmática. Incluye el peso y la talla del paciente.
- **MDRD:** incluye la raza y otros parámetros analíticos.
- **CKD-EPI** (a partir de la Cr plasmática, el sexo y la edad, apareciendo el resultado desglosado para raza afroamericana y otras razas) de estimación del FG tienen en cuenta la edad, el sexo y la creatinina del paciente y las más usadas son: CKD-EPI —es la más precisa y la más reciente—, CKD-EPI 2009 —desglosa el resultado en raza afroamericana y otras razas— y CKD-EPI 2021, que da un resultado único.
- **Otras:** EKFC, BIS, FAS.



En casos en los que la creatinina presenta limitaciones (edad pediátrica, embarazo, caquexia...) existen fórmulas que incorporan la cistatina, proteína producida por todas las células nucleadas que no depende de la masa muscular y no presenta secreción tubular (CKD-EPI Cr-Cys). Tiene mayor coste económico y por el momento no se ha generalizado su uso.

Recordar

- Para medir el filtrado glomerular podemos usar:
 - Aclaramiento Cr (sobrestima).
 - Aclaramiento inulina (el más exacto).
 - FG estimado por formulas, sin orina de 24 horas.

COCKCROFT-GAULT	MDRD	CKD-EPI
Peso	Raza	Raza
Talla	Otros	
Edad - Cr - sexo		

Presión de filtración. Mecanismo de autorregulación glomerular

La presión de filtración (**Figura 1.5**) depende de la presión arterial (presión hidrostática, entre 55 y 60 mmHg, mayor a otros capilares) y en menor medida de la presión oncótica **MIR 13-14, 39**. La presión de filtración debe mantenerse constante frente a variaciones en la presión arterial sistémica ("autorregulación"). Esto se consigue regulando el diámetro de las arteriolas aferente y eferente **MIR 23-24, 28**.

- Cuando la perfusión renal es adecuada, la autorregulación depende fundamentalmente de la arteriola aferente y está controlada por endotelina y adenosina (vasoconstrictores) y péptido natriurético atrial y óxido nítrico (NO) (vasodilatadores) **MIR 21-22, 29**.

Si aumenta la presión de la sangre que llega al riñón, aumentará la resistencia aferente, consiguiéndose mantener igual la presión de filtrado en el ovillo capilar.

Por el contrario, si cae la presión de la sangre que llega al riñón, se reducirán las resistencias aferentes y la presión de filtrado seguirá constante.

- En los casos en los que la perfusión renal sigue cayendo, la pérdida de tensión parietal es detectada por las células productoras de renina, localizadas en la pared de la arteriola aferente, que comienzan a sintetizar renina.

La renina transforma el angiotensinógeno en angiotensina I, y esta se transforma en angiotensina II por acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA).

La ECA se sintetiza fundamentalmente en las células endoteliales del pulmón, pero también se sintetiza en la sangre circulante y en el tejido renal.

Si la perfusión renal es insuficiente, la renina procedente de la arteriola aferente aumenta la síntesis de angiotensina II, que actúa sobre la arteriola eferente **MIR 20-21, 29; MIR 18-19, 139; MIR 17-18, 48**.

La vasoconstricción de la eferente aumenta la presión dentro del ovillo glomerular, manteniendo el filtrado al menos de forma parcial hasta que se recupera la presión arterial.

La propia angiotensina II estimula la síntesis de prostaglandinas, con efecto vasodilatador, que consiguen que el aumento de resistencias no se extralimite, contrarrestando parcialmente el efecto vasoconstrictor de angiotensina II, y haciendo que el aumento de resistencias sea el mínimo imprescindible para mantener constante el filtrado.

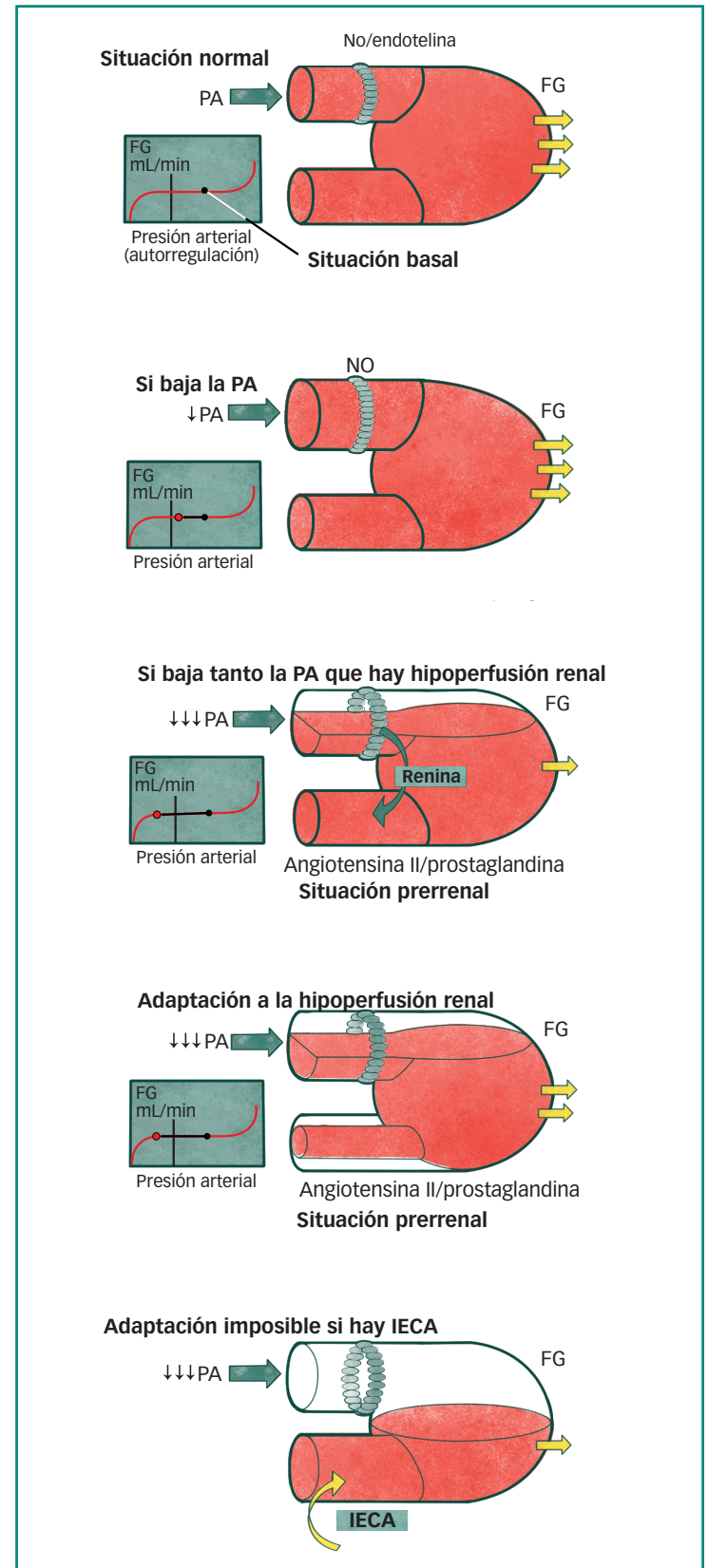


Figura 1.5. Autorregulación del filtrado glomerular y riesgos de los IECA en situaciones de hipoperfusión renal.

La administración de bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona (BSRAA) [inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II)] en estas circunstancias rompe este equilibrio y reduce bruscamente el FG, por lo que estos fármacos deben suspenderse en cualquier situación de hipoperfusión renal transitoria (p. ej., gastroenteritis). De la misma forma, la administración de AINE también puede alterar la autorregulación al inhibir las prostaglandinas provocando un efecto vasoconstrictor a nivel de todo el ovillo. (Las PG mantienen un equilibrio con AT-II en la eferente pero también actúan en la aferente, el ovillo capilar y los capilares peritubulares).

Recuerda

- La angiotensina II es el vasoconstrictor más importante a nivel glomerular, tanto en situaciones fisiológicas como patológicas, y es clave en situaciones de hipoperfusión transitoria ► MIR 14-15, 213.
- Actúa fundamentalmente a nivel de la arteriola eferente ► MIR 23-24, 28; MIR, 21-22, 29; MIR 17-18, 48.

Independientemente del mecanismo de autorregulación, hay situaciones en las que se activa de forma anómala y permanente el SRAA, dando lugar a hiperfiltración y aparición de proteinuria. **La proteinuria es el mayor factor de progresión a la enfermedad renal crónica terminal**, como por ejemplo ocurre en la enfermedad renal diabética proteinúrica ► MIR 16-17, 139.

Los BSRAA disminuyen la presión de filtrado y mejoran la proteinuria, por lo que son los fármacos antiproteinúricos de elección, incluso en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada. Recuerda que no son fármacos nefrotóxicos, pero deben suspenderse en situaciones de hipoperfusión transitoria.

1.4. Estructura y función del túbulo renal

El glomérulo forma cada día 180 litros de ultrafiltrado con una composición iónica similar a la plasmática y prácticamente sin proteínas (Figura 1.6).

Este ultrafiltrado inicial es procesado en el túbulo para recuperar gran parte del agua y las sustancias filtradas mediante reabsorción y ajustar la eliminación de determinados iones mediante secreción; por ejemplo, protones, potasio. Con ello se consigue un equilibrio adecuado entre los líquidos y los electrolitos ingeridos y eliminados.

Se habla de excreción como la resultante de:

$$\text{Excreción} = \text{filtrado} + \text{secreción} - \text{reabsorción}$$

El túbulo nace como continuación del glomérulo, tiene un recorrido cortical, hace una horquilla o asa que puede profundizar en mayor o menor medida hacia la médula (nefronas yuxtamedulares —más largas— frente a corticales), un nuevo recorrido cortical y baja finalmente hasta la papila con el segmento conocido como túbulo colector, rodeado por las horquillas de las nefronas adyacentes.

En cada segmento es importante conocer el funcionamiento de los principales transportadores y la permeabilidad al agua para posteriormente poder comprender el funcionamiento de los diuréticos y las consecuencias de las diferentes patologías que afectan a cada segmento. El movimiento de solutos y agua en condiciones fisiológicas se puede ver en la Figura 1.6.

Las tubulopatías y diuréticos se estudiarán en profundidad en el tema 11 de este manual.

Túbulo proximal

El túbulo proximal recibe 180 litros al día de ultrafiltrado, en condiciones normales reabsorbe aproximadamente el 60-70% del filtrado, el 80% del bicarbonato y el fósforo y el 100% de la glucosa y los aminoácidos ► MIR 12-13, 207. Se encuentra en la corteza renal.

Movimiento de solutos

Los movimientos de solutos pueden ser:

- **Reabsorción de bicarbonato.** El bicarbonato y los protones no pueden entrar libremente en la célula proximal, lo hacen transformándose en agua y CO₂ gracias a la presencia de anhidrasa carbónica en la luz tubular. El CO₂ y el H₂O dentro de la célula, y en presencia de la anhidrasa carbónica mitocondrial, regeneran por un lado un protón (H⁺) que es secretado de nuevo a la luz intercambiándose por una molécula de Na⁺ (intercambiador NHE) y, por el otro, el bicarbonato (HCO₃⁻) que abandona la célula a nivel basolateral acompañado de la molécula de Na⁺ (NBC1). En este proceso se reabsorbe el 80% del bicarbonato sódico (HCO₃⁻Na⁺) acompañado de agua. Como resultado, el [HCO₃⁻] en la luz del túbulo proximal va cayendo desde 25 mEq/L hasta 5 mEq/L.
- **Reabsorción de solutos.** Existen transportadores apicales que reabsorben glucosa (10% SGLT1 y 90% SGLT2), fosfato, y aminoácidos, siempre acompañados de reabsorción de sodio y agua. También se reabsorben oligopéptidos, cadenas ligeras κ y λ , y la poca albúmina que se haya escapado del glomérulo. Las proteínas se reabsorben por pinocitosis. El transporte de solutos en el túbulo proximal es estimulado de forma directa por angiotensina II.
- **Secreción de solutos.** Existen varios sistemas basolaterales para secretar hacia la luz sustancias orgánicas con distinta carga. Estos transportadores permiten eliminar sustancias que normalmente no se filtrarían por ir muy unidas a proteínas.

Movimiento de agua

El túbulo proximal tiene una elevada permeabilidad al agua. Cuando se reabsorben solutos, el agua es arrastrada con ellos (mecanismo de convección).

Aspectos clínicos: relevancia del túbulo proximal en la clínica

El túbulo proximal realiza las siguientes funciones, muy relevantes a la hora de establecer la clínica de los pacientes:

- **Amoniogénesis.** El túbulo proximal fabrica NH₃ a partir de la glutamina para secretarlo y permitir que, más adelante, el túbulo colector pueda secretar protones, que se unirán a este NH₃ eliminándose en forma de amonio (NH₄⁺). Cuando hay alcalosis metabólica, el NH₃ no se envía hacia la orina, sino hacia el capilar, y acaba siendo destruido en el hígado (ciclo de la urea).

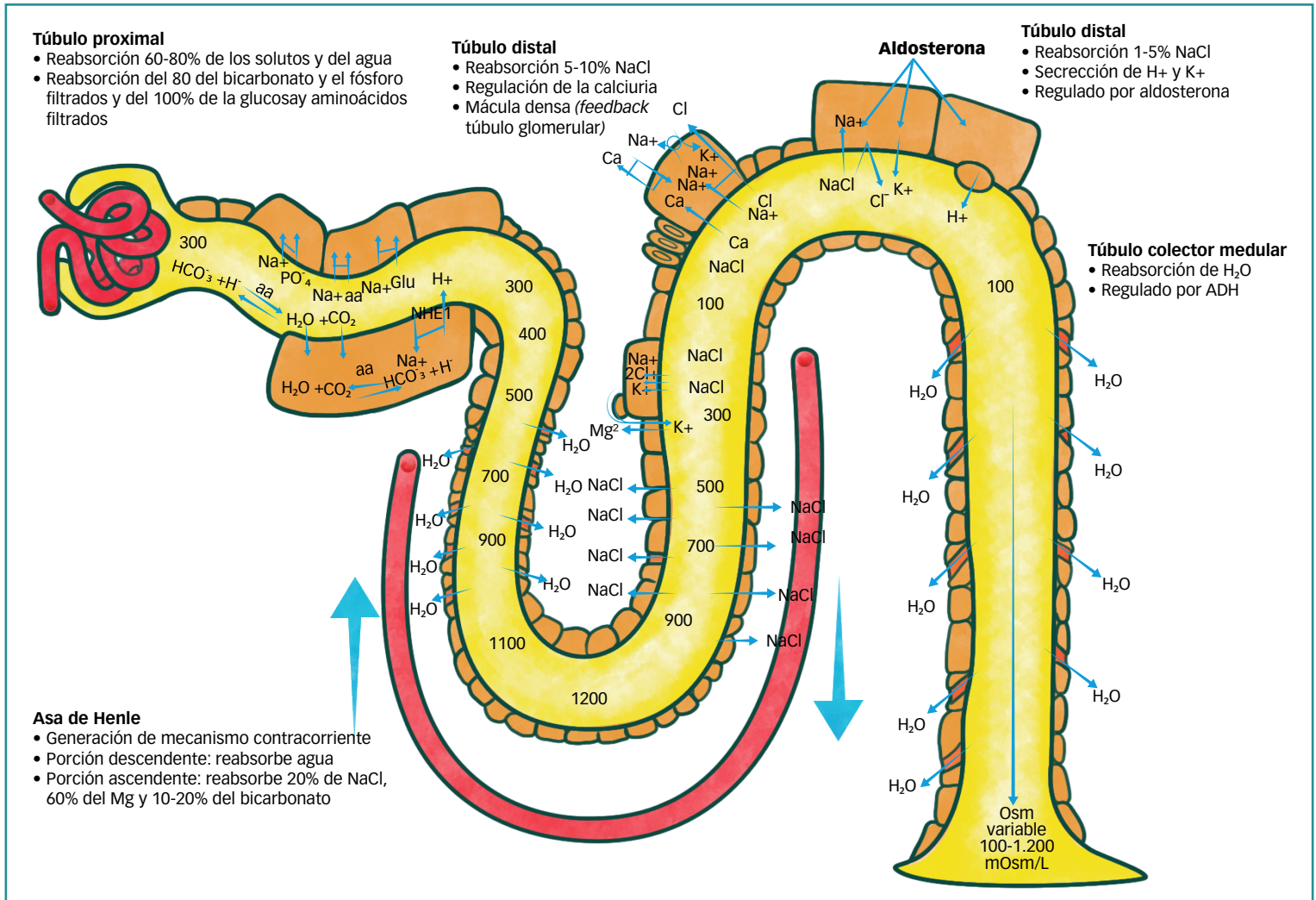
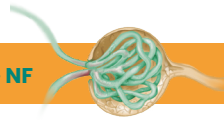


Figura 1.6. Principales transportadores y funciones de cada segmento del túbulo renal.

- **Activación de vitamina D.** El riñón realiza en el túbulo proximal la segunda hidroxilación en el aminoácido 1 de la $25(OH)D^3$ previamente hidroxilada en el hígado, originando el metabolito activo de la vitamina D: la $1,25(OH)_2D^3$ (dihidroxicolecalciferol o calcitriol). En la enfermedad renal crónica (ERC), según disminuye el FG desciende la cantidad de vitamina D activa disponible y contribuye a la aparición de las alteraciones del metabolismo óseo mineral asociadas a ERC (véase el tema 5).
- **Excreción de fosfato y hormona paratiroidea (PTH).** El transporte de fosfato en el túbulo proximal está regulado por PTH. Cuando la PTH está alta (hiperparatiroidismo primario), esta inhibe la reabsorción de P, causando hipofosforemia. Cuando la PTH está baja (hipoparatiroidismo), aumenta la reabsorción de fosfato y aparece hiperfosforemia. Por otra parte, cuando hay un acúmulo de fósforo por otros motivos, como en la ERC (disminución de la eliminación de fósforo en orina), se estimula la secreción de PTH para intentar inhibir la reabsorción tubular de fosfato. Esto es lo que conocemos como hiperparatiroidismo secundario (véase el tema 5).

Recuerda

- Casi todos los solutos se reabsorben en mayor medida en el túbulo proximal excepto el magnesio, que se reabsorbe en mayor medida en el asa de Henle.

Asa de Henle

Sigue al túbulo proximal. Se hunde profundamente en la médula interna, hace un giro de 180° (horquilla del asa) y vuelve a subir hacia la corteza. Por tanto, existe el asa descendente y el asa ascendente, la porción descendente es permeable al agua y reabsorbe agua sin solutos y la porción ascendente es impermeable al agua y reabsorbe solutos sin agua (15-20% de NaCl y hasta el 60% del Mg) **MIR 22-23, 32**. Su trabajo consiste en hacer hipertónico el intersticio y diluir la orina gracias al mecanismo llamado "contracorriente".

Recuerda

- La porción descendente del asa de Henle reabsorbe agua sin solutos y la porción ascendente reabsorbe solutos sin agua.

Movimiento de solutos

El asa descendente es permeable, mientras que el asa ascendente es impermeable al agua y tiene transportadores para solutos específicos:

- **Cotransportador $Na^+K^+2Cl^-$ (NKCC2).** El Na^+ es transportado hacia el interior de la célula, arrastrando consigo $1K^+$ y $2Cl^-$. En la porción ascendente del Henle se reabsorbe en torno al 20% del NaCl filtrado. En teo-

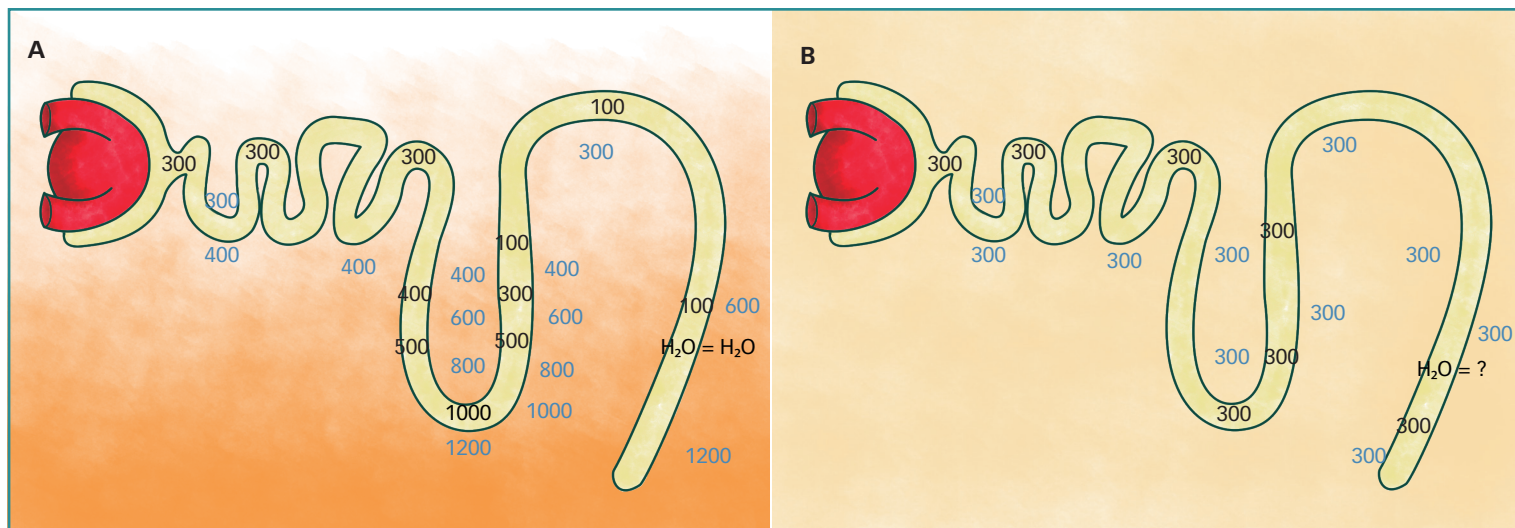


Figura 1.7. (A) Concentraciones habituales en túbulo e intersticio gracias al mecanismo contracorriente. (B) Daño grave del mecanismo contracorriente con desaparición del gradiente osmótico entre el túbulo y el intersticio, dificultad para reabsorber agua en el túbulo colector medular.

ría, el transporte es electroneutro y no debería modificarse el potencial eléctrico en la luz tubular pero no es así. Parte del K^+ que fue transportado por el $Na^+K^+2Cl^-$, vuelve y sale a la luz del túbulo a través de un canal de K^+ (ROMK), dejando una carga (+) en la luz del túbulo que fuerza el paso de Mg^{++} desde la luz tubular hacia el capilar.

- **Reabsorción de Mg^{++}** (paracelina 1). El potencial (+) de la luz del túbulo facilita la reabsorción de Mg^{++} a través de una proteína (paracelina 1) situada en la unión estrecha entre las células del asa ascendente. Es el sitio principal de reabsorción del Mg^{++} , aunque parte del Mg^{++} también se reabsorbe entre el túbulo proximal y el distal.

Movimiento de agua

El asa descendente reabsorbe agua a favor de gradiente y es reabsorbida por los capilares. A partir de la horquilla, el asa ascendente es impermeable al agua y posee gran cantidad de transportadores que reabsorben solutos sin agua (Na^+ , K^+ , Cl^- y Mg^{++}) hacia el intersticio, superando la capacidad de absorción del capilar, lo que explica la elevada concentración de iones en el intersticio. Debido a ello, en las asas descendentes, que son permeables, se va perdiendo agua que es atraída hacia ese intersticio conforme desciende la orina por ellas. Así, se alcanza un máximo de concentración en la porción profunda de la horquilla.

Una vez pasada la horquilla, debido a la intensa reabsorción de solutos del asa ascendente, la orina se diluye según asciende hasta quedar tres veces más diluida que el plasma (llamado segmento dilutor del asa, la orina sale del asa ascendente con Osm 100 mOsm/L) ▶ MIR 16-17, 43. Este es el mecanismo conocido como “contracorriente”.

Aspectos clínicos: relevancia del asa de Henle en la clínica

El asa de Henle recurre a diferentes mecanismos que hay que tener en cuenta a la hora de establecer la clínica de los pacientes:

- **Contracorriente.** El mecanismo contracorriente crea un intersticio hipertónico en la médula y la papila que se utilizará después por el túbulo colector medular para reabsorber agua por gradiente de concentración a través de los canales de acuaporinas de tipo 2 (en el túbulo colector

medular la orina estará diluida y al abrir el canal de acuaporina el agua contactará con un intersticio hipertónico y se reabsorberá con facilidad). El mecanismo contracorriente es muy delicado y sofisticado y cuando se daña, algo que ocurre típicamente en las enfermedades tubulointersticiales, la orina no se puede concentrar y se produce poliuria y nicturia (Figura 1.7).

Las patologías tubulointersticiales se caracterizan por la dificultad para concentrar la diuresis.

- **Vasa recta.** Son los vasos que nutren al asa de Henle y tienen un recorrido largo y con baja velocidad en un medio hipertónico. En esta zona se sintetizan prostaglandinas y prostacilinas. Las primeras actúan como vasodilatadoras de los vasa recta y las segundas actúan como antiagregantes plaquetarios, protegiendo a los vasa recta de la trombosis. El uso crónico de los AINE produce lesión isquémica de la médula y la papila, con nefritis intersticial crónica y necrosis de papila.

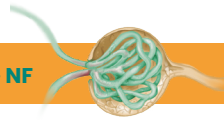
Túbulo distal

El túbulo distal sigue al asa ascendente de Henle y se localiza de nuevo en la corteza. Es impermeable al agua y sigue transportando Cl^- y Na^+ , así que colabora en la dilución de la orina. Además de esta función, ajusta el balance final de calcio, regulado por la PTH. Por último, junto con la porción final del asa de Henle, es responsable del *feedback* tubuloglomerular, un sistema de regulación del FG desde una zona del túbulo distal conocida como “mácula densa” que envía señales al resto del aparato yuxtaglomerular.

Movimiento de solutos

En este segmento se ajusta la concentración de calcio en la orina en función de la cantidad de $ClNa$ que alcanza el segmento.

- **Cotransportador apical $Cl^- Na^+$.** Mueve Na^+ y Cl^- desde la luz del túbulo hacia la célula. Es electroneutro. El transporte de Cl^- y Na^+ a este nivel es menor que el del asa de Henle (en torno a un 4-5% de lo filtrado), pero mayor que el que se produce en los segmentos siguientes. A medida que la orina avanza por la nefrona, cada vez van quedando menos electrolitos y las cantidades absolutas transportadas van siendo menores.



- **Canal apical de Ca^{++} .** El calcio se reabsorbe desde la luz hacia la célula a través de un canal apical que es activado por PTH y vitamina D. Para que el calcio entre en la célula, es necesario que funcione la salida del mismo por la membrana basolateral (intercambiador basolateral de $2 \text{Na}^+ \times \text{Ca}^{++}$).
- **Antiportador basolateral $2 \text{Na}^+ \times \text{Ca}^{++}$.** Introduce Na^+ en la célula desde el capilar y a cambio saca Ca^{++} desde la célula hasta el capilar. Este transportador también es activado por PTH y vitamina D. Esta disposición hace que este transportador funcione menos si hay entrada de Na^+ por el Na^+-Cl^- apical (si entra más Na^+ apical, entra menos Na^+ basolateral), y funciona más si no hay entrada de Na^+ por el Na^+-Cl^- apical. Esto modifica la reabsorción de calcio.

Cuanta mayor sea la cantidad de NaCl que alcanza el túbulo distal, mayor será la cantidad de calcio perdida por la orina (ingestas importantes de sal en la dieta se asocian a hipercalciuria), y a la inversa **MIR 20-21, 169-UR**.

Aspectos clínicos: relevancia del túbulo distal en la clínica

La importancia del túbulo distal se basa sobre todo en los siguientes aspectos:

- **Balance de calcio:**
 - La ingesta alta de sal aumenta la pérdida urinaria del calcio **MIR 20-21, 169-UR**.
 - Las tiazidas impiden la eliminación de calcio, mientras que la furosemina la aumenta (véase el tema 11).
 - Se debe recordar que las alteraciones en la calciuria no suelen condicionar modificaciones marcadas de la calcemia, pues los niveles plasmáticos de calcio y fósforo están regulados por múltiples vías (PTH, calcitonina, vitamina D...).
- **Feedback tubuloglomerular.** El aparato yuxtaglomerular se encarga de realizar el *feedback* tubuloglomerular. Está constituido por una serie de células ciliadas especializadas del túbulo distal (células de la mácula densa), una parte de las células mesangiales que han quedado fuera del ovillo glomerular, entre la arteriola aferente y eferente (células del Lácis) y la propia arteriola aferente encargada de la síntesis de renina, y otras sustancias como la adenosina (**Figura 1.8**).

Las células de la mácula densa del túbulo distal están cerca de la arteriola aferente, separadas por las células del Lácis o células del mesangio extraglomerular (**Figura 1.2 y Figura 1.8**) y son capaces de medir la cantidad de NaCl que llega a este segmento a través de sus cilios, regulando el FG en función de esta concentración.

Al disminuir la llegada de NaCl a la mácula densa, la nefrona lo interpreta como una situación de hipoperfusión renal (posible situación prerenal) y activa el eje RAA aumentando el FG (disminuye la síntesis de adenosina y aumenta el estímulo sobre la síntesis de renina en las células yuxtaglomerulares de la arteriola aferente. Este estímulo se conduce a través de las células del Lácis).

Recuerda

- Si disminuye la llegada de NaCl a la mácula densa se activa la síntesis de renina y se inhibe la síntesis de adenosina.

Por el contrario, cuando la mácula densa detecta un aumento en la llegada de NaCl (por hiperfiltración o disminución de la absorción de NaCl en segmentos previos), secreta adenosina y disminuye el estímulo sobre la síntesis de renina. La adenosina actúa sobre los receptores A-1 de la arteriola aferente, contrayéndola y disminuyendo el FG **MIR 20-21, 29**.

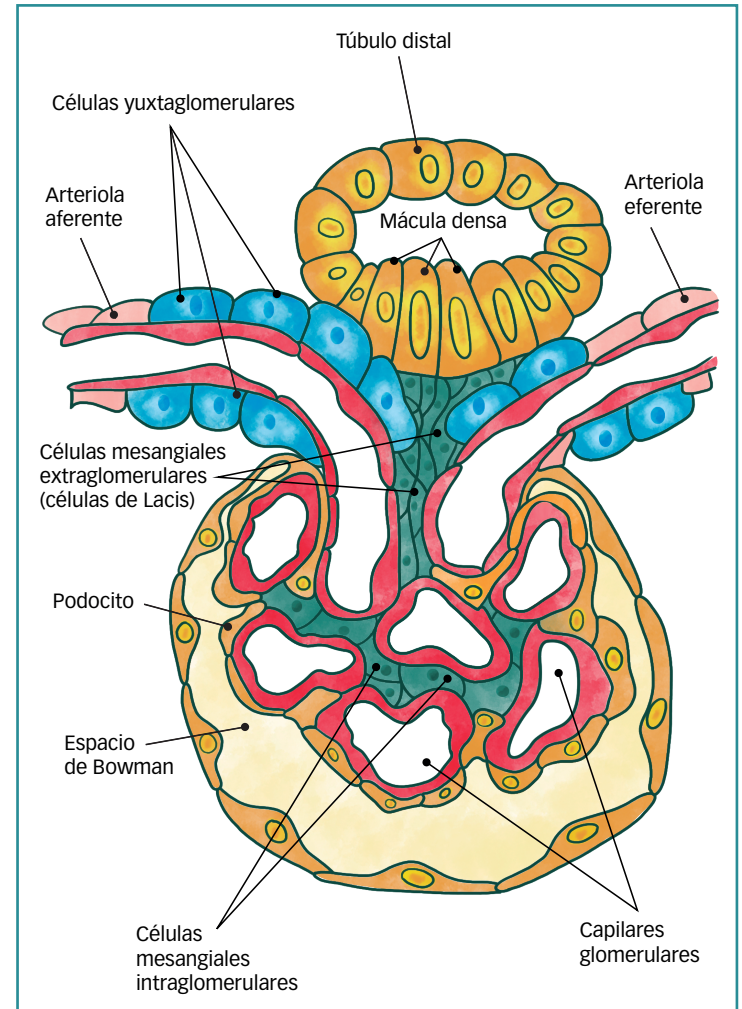


Figura 1.8. Aparato yuxtaglomerular.

Túbulo colector cortical

El túbulo colector cortical es **impermeable al agua**. Transporta pequeñas cantidades de Na^+ que le sirven para ajustar la cantidad de K^+ y de H^+ que se van a eliminar por la orina. Este segmento está controlado por la aldosterona (**Figura 1.9**), que puede activarse bien a través del eje RAA o de forma directa en situaciones de hiperpotasemia.

Algunos autores se refieren al túbulo distal y al túbulo colector cortical en su conjunto como "túbulo contorneado distal" o "segmentos distales de la nefrona", ya que hay zonas que solapan sus funciones y comparten transportadores.

Movimiento de solutos

En el túbulo colector cortical hay **dos tipos de células**: las principales, que reabsorben Na^+ y secretan K^+ y las intercaladas que secretan H^+ (**Figura 1.9**).

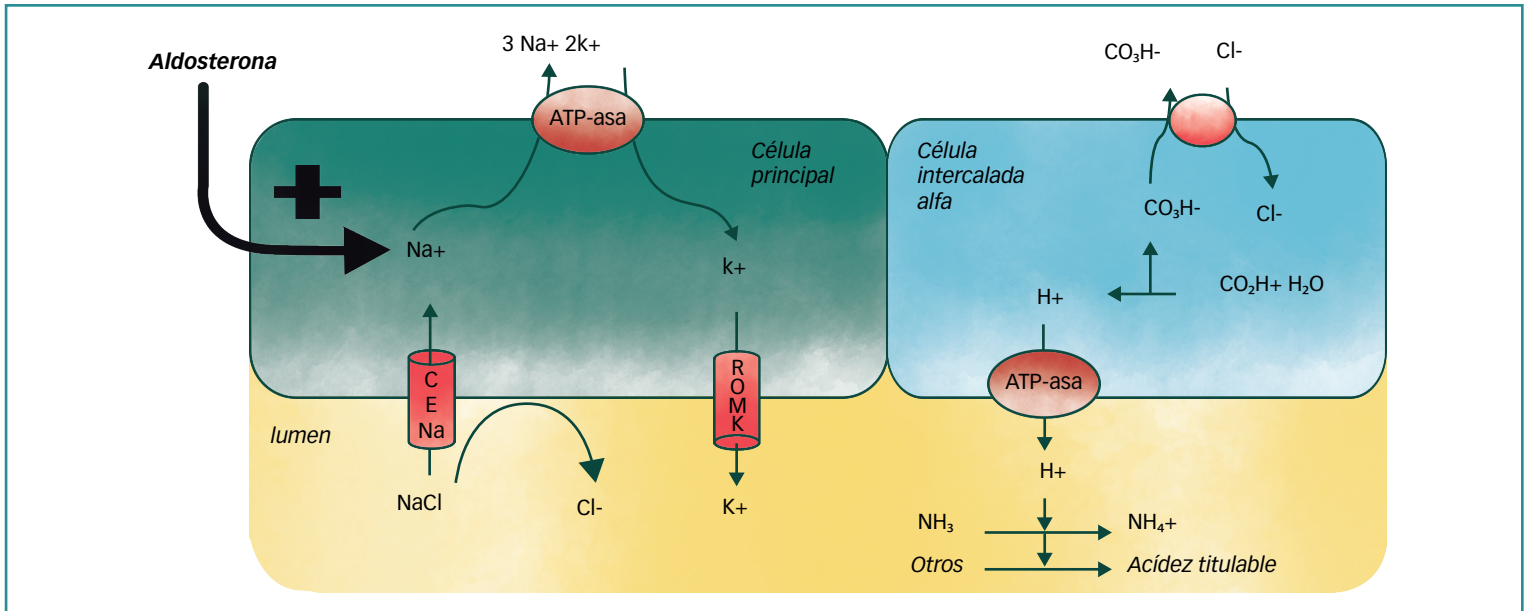


Figura 1.9. Esquema del túbulo colector cortical.

- **Reabsorción de Na⁺.** El túbulo tiene canales apicales de Na⁺ que permiten la reabsorción de este. Pero no hay canales de Cl⁻, por lo que esta diferente permeabilidad para el Na⁺ y el Cl⁻ hace que al reabsorberse el Na⁺, el Cl⁻ se quede en la luz tubular, creando un gradiente eléctrico negativo, que va a facilitar la salida de otros cationes (Figura 1.9). La aldosterona activa fundamentalmente los canales de Na⁺, aumentando la reabsorción de Na⁺ y creando el gradiente de carga que favorece secundariamente la eliminación de K⁺ y de H⁺ hacia la orina. La hiperpotasemia estimula de forma directa la síntesis de aldosterona en las glándulas suprarrenales. En el hipoaldosteronismo está disminuida la reabsorción de Na⁺ (situación "pierde-sal", tendencia a la hipotensión) y la eliminación de K⁺ y de H⁺ (acidosis metabólica hiperpotasémica) y en el hiperaldosteronismo ocurre lo contrario, con hipertensión y alcalosis hipopotasémica a consecuencia de la mayor reabsorción de Na⁺ con creación de mayor gradiente electronegativo de Cl⁻ que favorece la salida a la orina de K⁺ y de H⁺.
- **Secreción de H⁺.** La existencia del gradiente eléctrico negativo en la luz tubular generado por la permanencia del Cl⁻ tras la reabsorción de Na⁺ facilita también la secreción de H⁺ en la célula intercalada. Al tratarse de una bomba, puede mantenerse la secreción de hidrogeniones incluso en ausencia de gradiente electronegativo. Cada vez que se bombea un H⁺ a la luz, se genera un HCO₃⁻ en la célula intercalada, que es enviado hacia el capilar. Los H⁺ que se secretan son mayoritariamente atrapados por el NH₃ urinario procedente de la amoniogénesis proximal (Figura 1.9). Los pocos H⁺ que quedan libres (acidez titulable) bajan el pH de la orina a sus valores normales, en torno a 5.

Así pues, el túbulo colector cortical en su conjunto:

- Reabsorbe Na⁺.
- Secreta K⁺.
- Acidifica la orina (secretando protones).
- Fabrica HCO₃⁻ que pasa a la sangre.

Movimiento de agua

El colector cortical es impermeable al agua.

Túbulo colector medular

A lo largo del túbulo colector persisten las funciones del colector cortical: sigue habiendo algo (muy poco) de reabsorción de Na⁺, y sigue habiendo secreción de H⁺ para mantener el pH en orina ácido. Pero el efecto más importante es que este segmento regula el contenido en agua de la orina final, por lo que va a determinar tanto el volumen de diuresis como la concentración final de orina.

El volumen puede variar entre 0,5-20 litros al día, y la concentración entre 50-1.200 mOsm/kg. Ambos parámetros son ajustados aumentando o disminuyendo la secreción de ADH para adaptar el volumen y la concentración de la diuresis al líquido y solutos ingeridos.

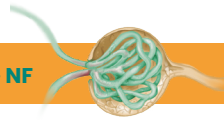
Movimiento de solutos

Sigue habiendo reabsorción de Na⁺ a través de canales de Na⁺, y secreción de H⁺ a través de la bomba de H⁺. A medida que el túbulo colector entra más profundamente en la médula y la papila, disminuye el transporte de Na⁺ y aumenta el de H⁺. Hay un transporte activo de urea hacia el intersticio que contribuye a aumentar la hipertonicidad de este, favoreciendo la reabsorción de agua cuando se abren los canales de acuaporinas.

Movimiento de agua

Al inicio del túbulo colector llegan cada día 20 litros de orina diluida, con una osmolaridad de 50-100 mOsm/kg. El túbulo colector baja paralelo al asa de Henle, donde la contracorriente ha ido aumentando la osmolaridad intersticial hasta 1.200 mOsm/kg.

La hormona ADH sintetizada en el hipotálamo es la que regula la permeabilidad al agua de este segmento, ya que provoca la apertura de los canales acuaporinas 2, a través de los cuales se reabsorbe agua atraída por el intersticio hipertónico. Cuando disminuye la Osm (por ejemplo, porque aumenta la ingesta hídrica), se inhibe la secreción de ADH, el túbulo colector permanece impermeable al agua, el agua no se reabsorbe y se elimina por orina una cantidad similar a la que se bebió, con orina muy diluida.



Cuando aumenta la Os_{mp} (por ejemplo, debido a la deshidratación) se estimula la secreción de ADH. La ADH se une a sus receptores V2, que activan la inserción de canales de agua o acuaporinas tipo 2 en la membrana apical del túbulo colector medular. Como el intersticio es hipertónico, la apertura de los canales provoca la inmediata reabsorción del agua que pasa al torrente circulatorio. La orina contiene poca agua, pero muchos osmoles, y el sujeto orina poco, una cantidad similar a la que bebió, y muy concentrado.

1.5. Regulación hormonal de la nefrona

Cada segmento de la nefrona está regulado por una de las hormonas del eje renina-angiotensina-aldosterona-ADH.

- **Arteriolas glomerulares.** La renina se sintetiza en la arteriola aferente. La angiotensina II es un potente vasoconstrictor de la arteriola eferente.
- **Túbulo proximal.** La angiotensina II aumenta la reabsorción de todos los solutos a nivel del túbulo proximal (HCO_3^- , Cl^- , Na^+ , K^+ , agua, urea...).
- **Túbulo colector cortical.** La aldosterona aumenta la actividad del canal de Na^+ y, por tanto, aumenta la reabsorción de Na^+ y la eliminación de K^+ y de H^+ .
- **Túbulo colector medular y papilar.** La ADH induce la inserción de acuaporinas y, por tanto, aumenta la reabsorción de agua. En situaciones de hipovolemia o de hipoperfusión renal, la hipotensión arterial activa el eje RAA y también la ADH (mecanismo de activación no osmolar de la

ADH) aumenta la reabsorción de HCO_3^- , Na^+ y H_2O . En esta situación se tendrá un volumen urinario bajo, con osmolaridad en orina aumentada y $[Na^+]_o < 20 \text{ mEq/L}$.

Otras hormonas que modifican diversas funciones del riñón son:

- **PTH.** Inhibe la reabsorción de fósforo en el túbulo proximal y estimula la reabsorción de calcio en el distal.
- **Prostaglandinas.** Actúan sobre toda la red capilar de la nefrona. Entre sus acciones más importantes estimulan la síntesis de renina a nivel de la arteriola aferente, al tiempo que reducen la actividad vasoconstrictora de la angiotensina II, interfieren con el efecto vasoconstrictor de la adenosina sobre la arteriola aferente y aumentan el flujo sanguíneo de los capilares peritubulares, especialmente a nivel de la médula renal, en los *vasa recta*. Por ello el consumo de los AINE puede generar isquemia en distintos puntos de la nefrona.
- **Eritropoyetina.** Sintetizada en los fibroblastos del intersticio de la corteza renal es el principal estimulador de la eritropoyesis del organismo. El 90% de la eritropoyetina se sintetiza a nivel renal (10% restante a nivel hepático) y la disminución de su síntesis es la principal causa de anemia en los pacientes con enfermedad renal crónica.

Recuerda

- Gracias al mecanismo contracorriente, el intersticio se hace hipertónico y la orina se diluye en el asa de Henle.

Casos clínicos

Paciente de 81 años que acude a Urgencias por astenia, debilidad y malestar general de varios días de evolución. El paciente está en tratamiento con omeprazol, enalapril, amlodipino, ácido acetilsalicílico y amoxicilina-clavulánico desde hacía una semana por infección respiratoria. Refiere deposiciones diarreicas muy abundantes de 4 días de evolución. A su llegada a Urgencias presenta PA de 80/40 mmHg y en analítica destaca una creatinina de 4,5 mg/dL (previamente normal). En el hemograma leucocitosis con neutrofilia, sin eosinofilia. ¿Cuál de los fármacos se sospecharía que ha podido contribuir en mayor grado al deterioro de función renal?

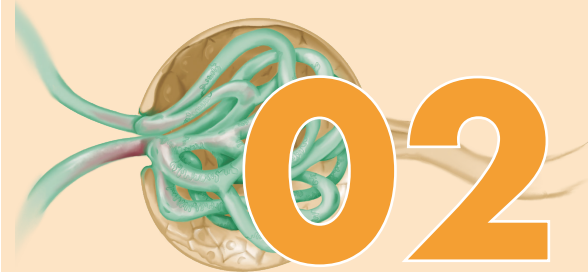
- 1) Ácido acetilsalicílico.
- 2) Omeprazol.
- 3) Amoxicilina-clavulánico.
- 4) Enalapril.

RC: 4

Paciente de 50 años remitida a consulta de Nefrología por hipercalcemia idiopática. ¿Sobre qué segmento del túbulo tendría que actuar para disminuir la pérdida de calcio?

- 1) Asa de Henle.
- 2) Túbulo distal.
- 3) Túbulo colector cortical.
- 4) Túbulo colector medular.

RC: 2



Trastornos hidroeléctricos

Orientación MIR

Tema complejo, pero a la vez muy preguntado, debemos estudiarlo con detenimiento para entender y recordar:

- La hiponatremia, etiologías, diagnóstico y manejo, prestando especial atención al SIADH que se tratará con detalle en el tema 11 (Trastornos tubulointersticiales del riñón. Fármacos y riñón).
- La hiperpotasemia, su diagnóstico y manejo, así como los fármacos que provocan hiperpotasemia con mayor frecuencia.
- La lectura de gasometrías, haciendo hincapié en diferenciar las acidosis metabólicas con anión *gap* normal y aquellas con anión *gap* alto. En los últimos años han aparecido preguntas sobre el concepto de compensación adecuada y lo que significa un trastorno mixto.

Es un tema muy rentable, ya que cada vez aparecen más preguntas relacionadas con la lectura de gasometrías, que afectan también a otras asignaturas.

Preguntas MIR

- | | | |
|---------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| ► MIR 23-24, 141 | ► MIR 18-19, 133; MIR 18-19, 197 | ► MIR 14-15, 98 |
| ► MIR 21-22, 170 | ► MIR 17-18, 14; MIR 17-18, 144 | ► MIR 13-14, 44-CD; MIR 13-14, 97; |
| ► MIR 20-21, 31; MIR 20-21, 167 | ► MIR 16-17, 185-PQ | MIR 13-14, 124; MIR 13-14, 140-NM |
| ► MIR 19-20, 76; MIR 19-20, 114 | ► MIR 15-16, 43-PQ | ► MIR 12-13, 118; MIR 12-13, 123 |

Conceptos clave

- ◉ Los trastornos del agua repercuten en la concentración de Na^+ y producen sintomatología a nivel del SNC. Los trastornos de K^+ producen sintomatología muscular.
- ◉ En las hiponatremias con osmolaridad plasmática normal (pseudo-hiponatremias) elevada no se produce edema cerebral.
- ◉ La gravedad de las alteraciones en la natremia o la calemia, dependerán más de la velocidad de instauración que de las cifras plasmáticas alcanzadas.
- ◉ El tratamiento de la hiperpotasemia aguda es una urgencia e incluye tres medidas fundamentales: proteger el corazón de la toxicidad del K, reducir temporalmente el $[\text{K}^+]_o$ desplazándolo al interior celular y eliminarlo del organismo.
- ◉ La calcemia en la mayoría de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) estará descendida en relación con el déficit de 1,25-dihidroxivitamina D.
- ◉ El magnesio es esencial para el correcto funcionamiento de la bomba Na-K-ATPasa. En hipopotasemias y/o hipocalcémias asociadas a hipomagnesemia es imprescindible corregir primero el Mg.
- ◉ Las respuestas compensadoras de los trastornos ácido-base puros acercan el pH a la normalidad, pero no llegan a normalizarlo por completo. Ante un pH neutro (cercano a 7,4) con alteraciones en bicarbonato y pCO_2 hay que sospechar un trastorno mixto.
- ◉ Las acidosis metabólicas se dividen en dos grandes grupos: aquellas producidas por pérdidas de bicarbonato (cursan con anión *gap* normal e hipercloremia) y aquellas producidas por la presencia de otro ácido (cursan con anión *gap* aumentado).
- ◉ Ante una acidosis metabólica con anión *gap* aumentado hay que calcular el Osmol *gap*. Si está elevado, sospechar la presencia de un alcohol en la sangre.
- ◉ Las principales causas de alcalosis metabólica son los vómitos y el uso crónico de diuréticos (de asa y tiazidas).

2.1. Trastornos hidroelectrolíticos específicos

■ Regulación del agua

El agua corporal total supone un 50-60% del peso y se concentra sobre todo en el músculo esquelético. El agua cruza libremente la membrana celular según gradiente de concentración con el objetivo de que la osmolalidad (Osm) del volumen intra y extracelular (VIC y VEC) sean idénticas (280-290 Osm/L).

Los cambios en la osmolaridad son detectados por los osmorreceptores hipotalámicos que modifican la liberación de la ADH y la sensación de sed. Si aumenta la osmolaridad plasmática se estimula la sed y la síntesis de ADH que aumenta la reabsorción tubular de agua.

El acúmulo de agua en el VEC causa hiponatremia; el acúmulo de agua en el VIC causa edema celular, siendo el edema cerebral la principal manifestación clínica.

Recuerda

- La natremia depende del agua (exceso de agua → hiponatremia; déficit de agua → hipernatremia).
- La presión arterial depende del sodio (aumento de reabsorción o ingesta de NaCl → hipertensión; pérdida excesiva de NaCl → hipotensión).

■ Sodio

Hiponatremia

Es la reducción del $[Na^+]_p$ por debajo de 135 mEq/L. Se debe a un exceso de agua por retención o por pérdida mayor de sodio que de agua. El agua retenida se reparte entre el volumen extracelular (VEC) (1/3 del agua corporal total) y el volumen intracelular (VIC) (2/3 del agua corporal total). La prevalencia en adultos hospitalizados es de 2,5% y es un factor de mal pronóstico.

● Causas

- **Hiponatremia con Osm_p normal (seudohiponatremia).** Aparece en la hiperproteinemia y en la hiperlipidemia por artefacto de laboratorio. Habitualmente se mide la concentración de sodio en plasma (no en agua plasmática). En estas situaciones la $[Na^+]$ en el agua plasmática no varía, pero la medición en plasma total detecta un falso descenso en la $[Na^+]$. En las seudohiponatremias no se produce edema cerebral y no requieren tratamiento.
- **Hiponatremia con Osm_p elevada.** Se produce cuando se añade al espacio vascular un Osmol que no entra en las células, por ejemplo, glucosa, manitol, glicina o tras tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas. El exceso de osmoles plasmáticos favorece el paso de agua desde el VIC al VEC. La concentración de sodio se diluye por la salida de agua desde el interior de las células. En situaciones de hiperglucemia, por cada 100 mg/dL que aumenta la glucosa en plasma, la concentración de sodio baja 1,6 mEq/L. El tratamiento consiste en tratar la hiperglucemia y el sodio volverá a su concentración habitual.

- **Hiponatremia con Osm_p baja.** Son las hiponatremias dilucionales o hiponatremias verdaderas. Ocurren por un exceso de aporte de agua libre o por una dificultad para la eliminación de la misma. Aquellas con dificultad para la eliminación de agua libre se deben habitualmente a un aumento en la ADH (que se estimula por descenso del volumen circulante efectivo (VCE) o en a un SIADH). Dentro de las hiponatremias dilucionales destacan:

- **SIADH.** Exceso en la síntesis de hormona antidiurética. Provoca una orina inadecuadamente concentrada ($Osm_o > Osm_p$), una dilución del sodio plasmático y un sodio en orina inadecuadamente concentrado ($[Na^+]_o > 40$ mEq/L). El paciente no presenta datos de sobrecarga de volumen a la exploración física (ausencia de edemas). Es una hiponatremia dilucional con VEC normal. Las etiologías de SIADH se estudiarán en el tema 11, pero conviene recordar que es una causa frecuente de hiponatremia en el paciente posquirúrgico.

Las hiponatremias posquirúrgicas pueden aparecer hasta en el 10% de las cirugías. Se deben a la secreción inadecuada de ADH (por el dolor, las náuseas o el uso de anestésicos) y la infusión de sueros glucosados sin suero salino acompañante.

- **Hiponatremia con hipovolemia.** Cuando se producen reducciones iguales o superiores a un 10% en el volumen plasmático, se activa la síntesis de ADH, a la vez que se activa el eje RAA. Esta situación puede verse en sujetos con:

- › Pérdidas de agua y sodio con VEC disminuido, asociadas a ingesta hídrica aislada o con mínimo aporte de sal. El origen puede ser intestinal (vómitos, diarreas) o renal (tratamiento con diuréticos, especialmente las tiazidas que constituyen la causa más frecuente de hiponatremia hipovolémica, típicamente en mujeres de edad avanzada, a las dos semanas de inicio del tratamiento).
- › Situaciones de reducción del volumen circulante efectivo, pero con VEC alto (insuficiencia cardíaca, cirrosis con descompensación ascítica, síndrome nefrótico, etc.).
- › Síndrome pierde-sal cerebral. Algunas patologías del SNC, como la hemorragia subaracnoidea, producen un exceso de factor natriurético cerebral (BNP) que provoca una pérdida neta de sodio. En estos casos la hiponatremia se acompaña siempre de hipovolemia.

- **Otras.** Otras causas de hiponatremia son las alteraciones endocrinas (enfermedad de Addison, hipotiroidismo, panhipopituitarismo), hiponatremia asociada al ejercicio físico, ingesta excesiva de agua (polidipsia) o cerveza, malnutrición o la aplicación de apósitos hipotónicos en quemaduras extensas.

● Clínica

La existencia de hiponatremia revela que el sujeto tiene un exceso de agua o una desproporción de agua y sodio. En ambos casos se produce un aumento del volumen intracelular que puede condicionar edema cerebral:

- Disminución de la conciencia, cefalea, bradipsiquia, bradilalia, obnubilación, somnolencia, déficit de concentración.
- Convulsiones.
- Coma.
- Herniación de las amígdalas cerebelosas por el foramen magno, compresión de vasos espinales y muerte.

La gravedad de la hiponatremia depende de la cifra de sodio (leve 130-135 mEq/L, moderada 125-130 mEq/L y grave < 125 mEq/L), de la velocidad de instauración (aguda < 48 horas vs crónica > 48 horas, siendo más grave la hiponatremia aguda) y de la sintomatología asociada.

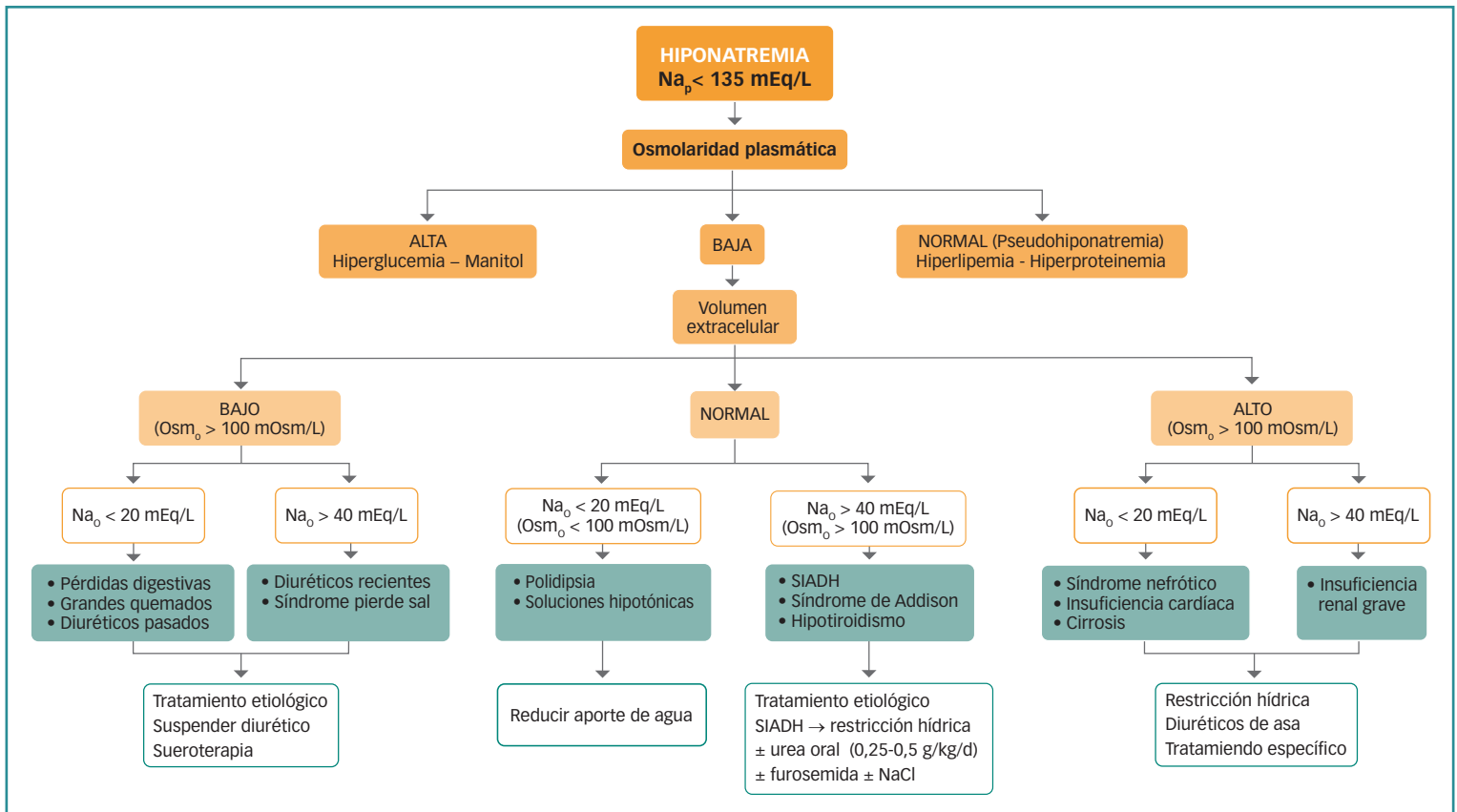
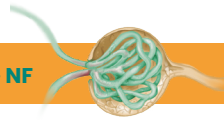


Figura 2.1. Algoritmo diagnóstico de la hiponatremia.

● Diagnóstico

El algoritmo de diagnóstico y manejo se muestra en la **Figura 2.1**.

● Tratamiento

- Si hay una situación desencadenante, debemos corregirla o mejorarla: tratar la insuficiencia cardíaca o la descompensación edematoascítica, iniciar el tratamiento de la neumonía o la neoplasia, suspender el/los fármacos responsables, etc.
También es necesario establecer la velocidad de corrección: corregir como máximo 10-12 mEq/día en el caso de hiponatremias crónicas. Se debe recordar que corregir más rápido puede producir mielinólisis central o desmielinización osmótica.
- Restringir la ingesta de agua a cantidad inferior a las pérdidas (diuresis + pérdidas insensibles).
- Evitar la infusión de sueros hipotónicos o sueros glucosados.
- Si hay hipovolemia, corregirla con suero salino al 0,9% **MIR 21-22, 170**. Si existe hipervolemia (edemas): restricción hídrica. Se puede añadir un diurético de asa (al romper el mecanismo de contracorriente permite eliminar una orina isoosmótica).
- En casos de hiponatremia con sintomatología neurológica grave tratar con hasta 3 bolos de 150 cc de salino hipertónico al 3%, con control de la natremia tras cada bolo y un aumento máximo de 4 a 6 mEq/L en las primeras 2 horas.
Existen fórmulas para calcular la reposición de sodio; por ejemplo, Déficit de Na = agua corporal x (140 - Na actual), pero hay una gran variabilidad individual y solo nos dan un dato orientativo. Es necesario individualizar la reposición a cada perfil de paciente (etiología, comorbilidad, velocidad de instauración, etc.).

Recordar

- No se debe subir la natremia > 10-12 mEq/L/día por el riesgo de producir mielinólisis pontina.

- Los **sueros con NaCl más usados** en la clínica diaria son:
 - **Suero fisiológico/isotónico 0,9%**: con concentración de Na⁺ y osmolaridad similares a las del plasma. Su infusión no produce cambios en Osm de VEC ni VIC, pero sí aumenta el volumen extracelular. Puede corregir las situaciones tanto de hiponatremia como de hipernatremia con VEC bajo.
 - **Suero hipotónico/hiposalino 0,45%**: aporta cantidades de Na⁺ y osmolaridad inferiores al plasma. Su infusión produce descenso de Osm en VEC, con paso de agua hacia el interior de la célula. Útiles en hipernatremias con Osm_p alta y VEC normal. Se deben evitar en situaciones de hipotensión arterial.
 - **Suero hipertónico 3%**: aporta cantidades de Na⁺ y osmolaridad superiores al plasma. Su infusión aumenta la Osm de VEC → sale agua de las células a favor de gradiente osmótico. Útiles como suplemento en hiponatremias con VEC alto o en hiponatremias graves con edema cerebral.

Hipernatremia

Es la elevación de la [Na⁺]_p por encima de 145 mEq/L. Se debe a la pérdida de agua (pérdida exclusiva de agua o pérdida de más agua que sodio) o a la ingesta de solutos mayor que la de agua (difícil acceso al agua, deterioro del centro de la sed...).

Causas

- **Diabetes insípida.** Por déficit de ADH o de sus receptores V2.
- **Pérdidas gastrointestinales asociadas a baja ingesta hídrica.** Vómitos y/o diarreas con intolerancia oral o en pacientes añosos con el centro de la sed deteriorado.
- **Otras pérdidas:**
 - Hiperhidrosis.
 - Golpe de calor.
 - Toxicodermia, quemaduras extensas.
- **Entradas de Na⁺ en exceso:**
 - Uso de bicarbonato 1M en maniobras de resucitación.
 - Error en la formulación de nutrición parenteral o enteral.
 - Ingesta de agua de mar u orina en náufragos.

Clínica

La hipernatremia se produce porque existe un déficit de agua en el VEC, lo que eleva la concentración de $[Na^+]_p$. Cuando se ve un descenso en el agua extracelular, significa que existe un descenso aún mayor de agua intracelular. Esta deshidratación intracelular causa:

- Menor secreción de las glándulas exocrinas: sequedad de piel y mucosas.
- Menor secreción por los cuerpos ciliares: globos oculares depresibles, signo del pliegue.
- Deshidratación de las células del centro de la sed: sed intensa (en pacientes con centro de la sed conservado).
- Deshidratación del SNC: fiebre, vómitos, estupor, irritabilidad, riesgo de hemorragia subaracnoidea, convulsiones, coma, muerte.

Diagnóstico y tratamiento

El algoritmo de diagnóstico y tratamiento se muestra en la **Figura 2.2**.

Potasio

El 98% del K⁺ corporal es intracelular (~ 140 mEq/L). La diferencia en su concentración a ambos lados de la membrana celular (intracelular y extracelular) es el determinante del potencial de membrana en reposo, que es fundamental para la transmisión neuromuscular.

Hipopotasemia

Se define hipopotasemia como el $[K^+]_p$ plasmático inferior a 3,5 mEq/L. Cuando se pierde potasio por vía digestiva o urinaria, parte del potasio intracelular sale desde el interior de las células y hay que tenerlo en cuenta al calcular la reposición. En otras ocasiones puede haber descenso de potasio en plasma sin pérdida neta de K⁺, por ejemplo, al administrar β 2-agonistas, que favorecen la distribución del potasio al espacio intracelular.

Causas

Las principales causas de hipopotasemia son:

- **Hipopotasemia por redistribución de $[K^+]_p$ al interior celular (sin pérdida neta de K⁺):**
 - **Alcalosis** (metabólica o respiratoria): en alcalosis se activa el intercambiador H⁺/K⁺ de la membrana celular, favoreciendo la salida de protones de la célula y la entrada de potasio.
 - **Insulina:** estímulo directo sobre la Na-K-ATPasa de la membrana celular. La insulina favorece la entrada de K⁺ en la célula.
 - **Broncodilatadores β 2-agonistas** (salbutamol, fenoterol...): estímulo directo sobre la Na-K-ATPasa de la membrana celular. Los broncodilatadores de este tipo estimulan el movimiento de K⁺ al espacio intracelular.
 - **Otras:** catecolaminas, intoxicación por cloroquina, parálisis periódica hipopotasémica, *delirium tremens*, entre otras.

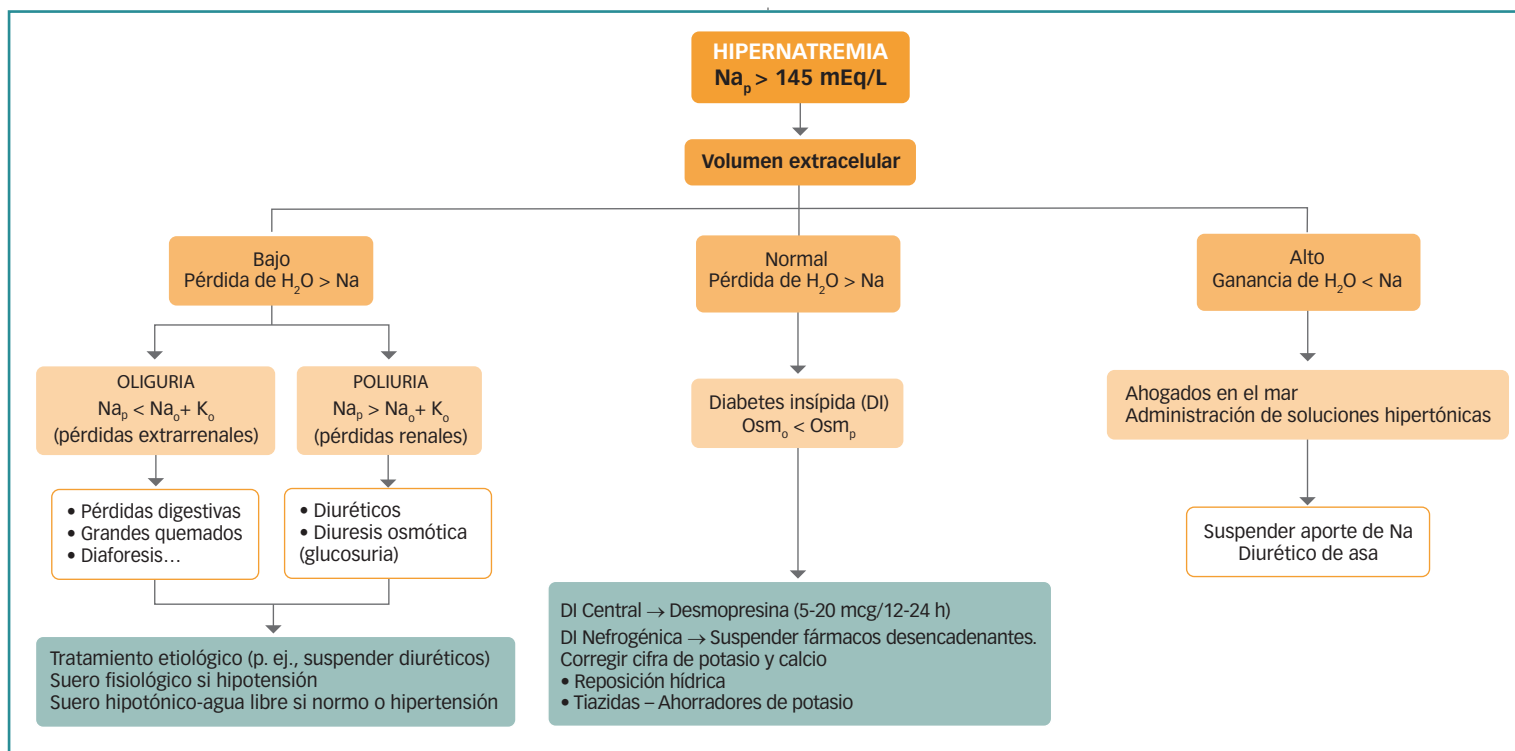
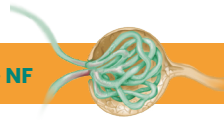


Figura 2.2. Algoritmo diagnóstico de la hipernatremia.



- **Hipopotasemia por falta de ingesta (con pérdida neta de K^+)**. Es rara, pues la mayor parte de los alimentos tienen cantidad suficiente de este ion. Se puede ver en desnutrición grave, anorexia nerviosa o en alcoholismo.
- **Hipopotasemia por pérdidas renales de K^+ (pérdida neta de K^+)**:
 - **Diuréticos**: furosemida y tiazidas ► MIR 12-13, 118 asocian alcalosis metabólica. Acetazolamida asocia acidosis metabólica.
 - **Tubulopatías**: síndrome de Bartter, síndrome de Gitelman, síndrome de Liddle, que asocian alcalosis metabólica.
 - **Acidosis tubulares**: acidosis tubular renal distal o tipo I, acidosis tubular renal proximal o tipo II.
 - **Hiperaldosteronismo primario o secundario**: como, por ejemplo, en la estenosis de arteria renal.
 - **Otros**: poliuria, cetoacidosis, fármacos como cisplatino, penicilina, anfotericina B...
- **Hipopotasemia por pérdidas digestivas de K^+ (pérdida neta de K^+)**:
 - **Vómitos**. La hipopotasemia tiene origen doble: eliminación de K^+ por los vómitos y pérdida urinaria de K^+ . Los vómitos inducen depleción de volumen → activación del eje RAA → aldosterona activa secreción de potasio y protones en el túbulo colector cortical, produciendo alcalosis metabólica hipopotasémica.
 - **Pérdidas intestinales** (pérdida directa de potasio y bicarbonato por las heces):
 - › Diarrea, abuso de laxantes o derivaciones intestinales como la colostomía o la gastrostomía asocian acidosis metabólica.
 - › Adenoma veloso: puede asociar tanto acidosis como alcalosis metabólica en función de si el adenoma veloso secreta o no ácido clorhídrico.
 - **Pérdidas por sudor**. Solo son significativas en caso de sudoración profusa o en fibrosis quística.

● Clínica

La hipopotasemia, con o sin depleción real de K^+ , aumenta el potencial de reposo de las membranas celulares afectándose la función del músculo liso, esquelético y cardíaco.

- **Músculo liso**: estreñimiento, íleo paralítico.
- **Músculo esquelético**: calambres, debilidad, parálisis flácida. Puede haber parálisis respiratoria. En hipopotasemias extremas se produce rabdomiólisis.
- **Músculo cardíaco**: bradicardia sinusal, descenso del ST, aplanamiento de la onda T, alargamiento del QT, aparición de ondas U (pequeña sobre elevación tras la onda T), *torsade de pointes*, fibrilación ventricular, etc. (Figura 2.3).

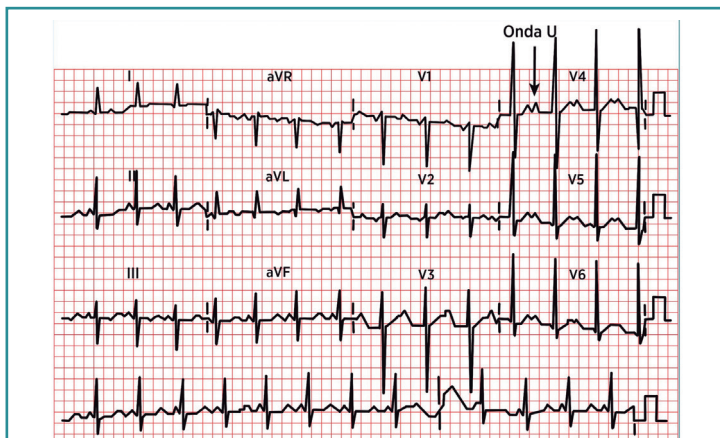


Figura 2.3. Trazados electrocardiográficos típicos de la hipopotasemia tóxica: ondas U en precordiales.

- **Riñón**: poliuria, nefritis intersticial, quistes renales, ERC, etc.
- **Endocrino**: inhibe la síntesis de aldosterona y disminuye la liberación de insulina.

● Diagnóstico

Véase el algoritmo diagnóstico y manejo de la Figura 2.4.

● Tratamiento

Se basa en la administración de K^+ , ya sea por vía oral (dieta o suplementos) o intravenosa con monitorización estrecha de la calemia. En las pérdidas de potasio urinarias o digestivas se debe calcular el déficit real de potasio, el descenso de 1 mEq/L de calemia equivale a un déficit de potasio entre 200 y 400 mEq.

Si la hipopotasemia se asocia a hipomagnesemia (30-40% de los casos) se debe reponer primero el magnesio. En ocasiones puede ser útil frenar la pérdida renal de K^+ con ahorradores de potasio, vigilando siempre el riesgo de hiperpotasemia.

Recordar

- Los trastornos de K^+ afectan al músculo cardíaco, estriado y liso.
- Los trastornos del Na^+ afectan al SNC.

Hiperpotasemia

Se habla de hiperpotasemia cuando el $[K^+]_p$ es superior a 5,5 mEq/L (dependiendo del rango de laboratorio). La excreción renal de K^+ está estrechamente regulada por la aldosterona. Por ello, si la función renal es normal y el SRAA está intacto, es difícil ver hiperpotasemias graves. Sin embargo, cuando hay fallo renal o la acción de la aldosterona está interferida; por ejemplo, con fármacos; es fácil que se pueda producir hiperpotasemia tóxica.

Aunque la gravedad de la hiperpotasemia varía en función de la velocidad de instauración, se considera hiperpotasemia leve un K entre 5 y 6 mEq/L, moderada entre 6 y 6,5 mEq/L y grave si es > 6,5 mEq/L o cualquier cifra de K que se acompañe de alteraciones electrocardiográficas. La hiperpotasemia, en general, se asocia a acidosis metabólica.

Recordar

- La hiperpotasemia se asocia a acidosis metabólica, pero la hipopotasemia se puede asociar tanto a acidosis metabólica (por ejemplo, diarrea) como a alcalosis metabólica (por ejemplo, vómitos).

● Causas

Las principales causas de hiperpotasemia son:

- **Hiperpotasemias por desplazamiento de K^+ al plasma**:
 - **Acidosis (metabólica o respiratoria)**: la acidosis (sobre todo la acidosis metabólica hiperclorémica asociada a insuficiencia renal) activa el intercambiador protón/potasio de la membrana celular,

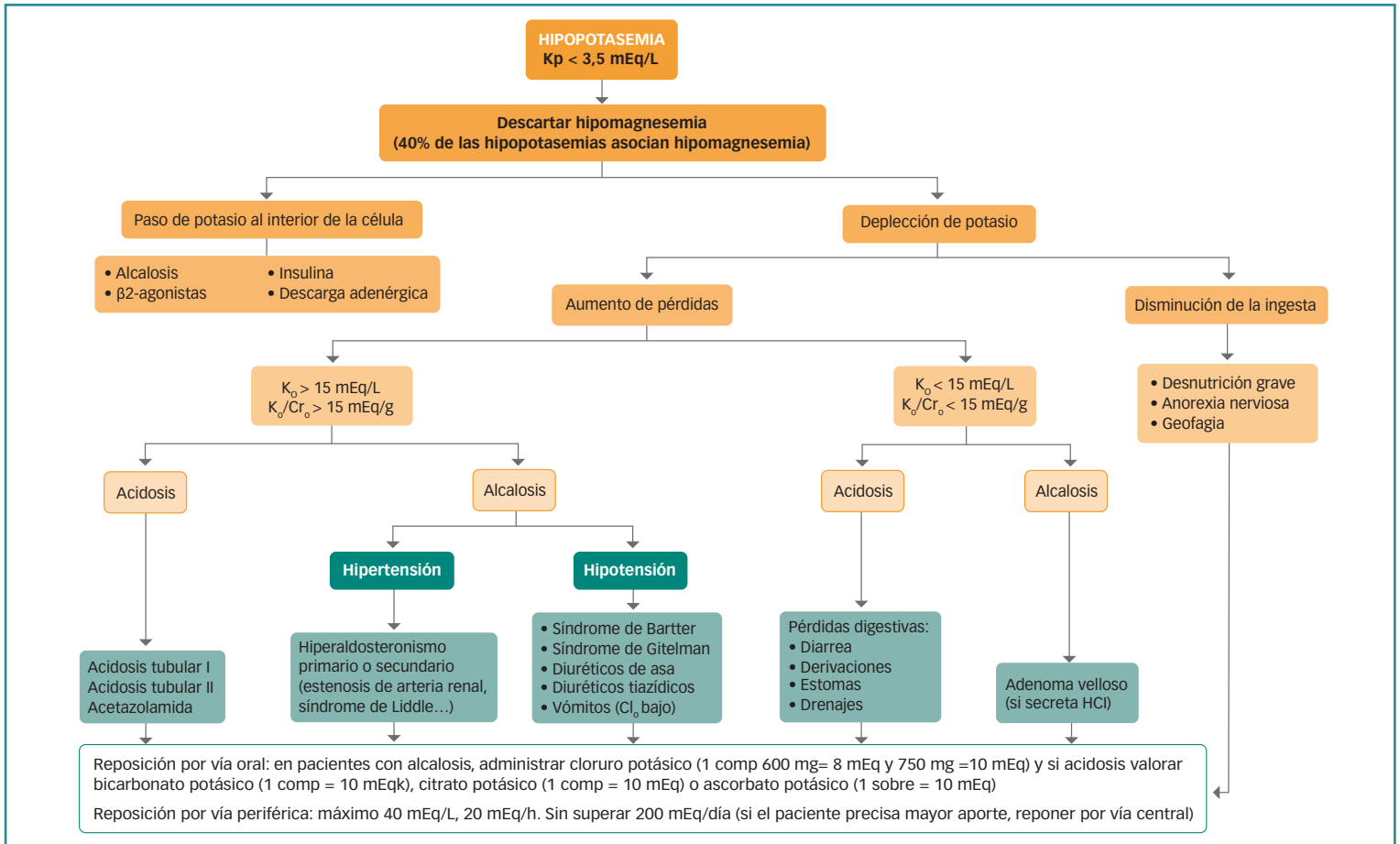


Figura 2.4. Algoritmo diagnóstico de la hipopotasemia.

favoreciendo la entrada de protones y la salida de potasio desde la célula al espacio extracelular.

- Destrucción tisular:** síndrome de lisis tumoral, rabdomiólisis, grandes quemaduras...
- Fármacos:** β -bloqueantes, inhibidores de la calcineurina, etc.
- Hiperpotasemias por defectos en la eliminación renal de K⁺:**
 - Reducción del filtrado glomerular:** insuficiencia renal aguda o crónica.
 - Disminución de la actividad de la aldosterona** sobre el túbulo colector cortical:
 - Inhibidores del eje RAA: IECA ► **MIR 13-14, 44-CD; MIR 12-13, 123**, ARA-II, aliskiren (inhibidor de la renina que no se utiliza en la actualidad), AINE (efecto inhibidor sobre la renina), entre otros.
 - Diuréticos ahorradores de K⁺: espironolactona ► **MIR 12-13, 123**, eplerenona, finerenona, amilorida, triamtereno.
 - Hipoaldosteronismo primario, síndrome de Addison.
 - Acidosis tubular tipo IV (hipoaldosteronismo hiporreninémico).
- Hiperpotasemias por exceso de aporte exógeno de K⁺:**
 - Aportes excesivos de K⁺ en pacientes con insuficiencia renal o corrección rápida de hipopotasemias.
 - Sal sin sodio, por ejemplo, KCl.
 - Transfusiones sanguíneas masivas.

Clínica

La hiperpotasemia disminuye la diferencia de voltaje en las membranas celulares ya que hay más cargas positivas tanto dentro como fuera de la célula. Esto da lugar a una hiperexcitabilidad que favorece todo tipo de arritmias cardíacas y alteraciones de músculo liso y esquelético:

- Corazón:** ondas T simétricas y picudas (inicialmente con QT corto), ensanchamiento del P-R, ensanchamiento del complejo QRS, asistolia, fibrilación ventricular u otras arritmias (**Figura 2.5**).
- Músculo esquelético:** parálisis flácida, de predominio distal, en extremidades y musculatura masticatoria y deglutoria.
- Renal:** estímulo directo de la síntesis de aldosterona en las suprarrenales.

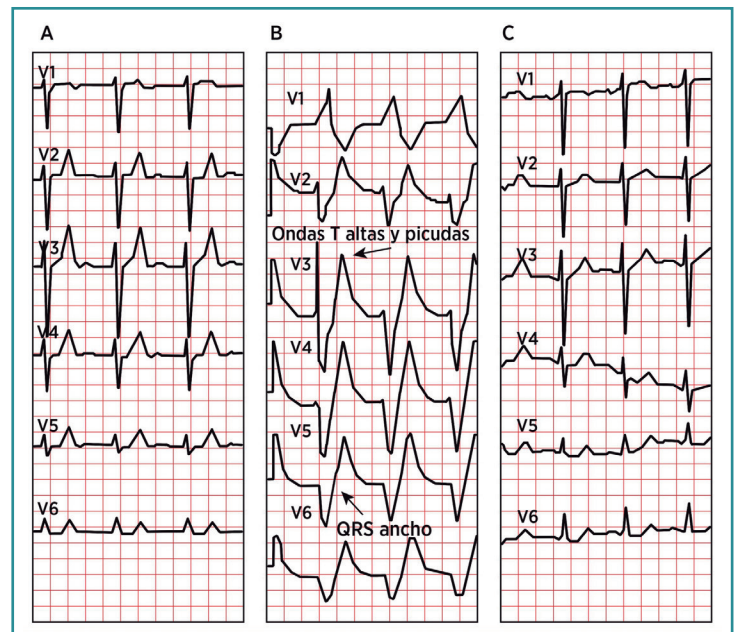


Figura 2.5. Trazados electrocardiográficos de la hiperpotasemia tóxica. (A) [K]_p = 6,8 mEq/L; (B) [K]_p = 9,1 mEq/L; (C) tras diálisis.

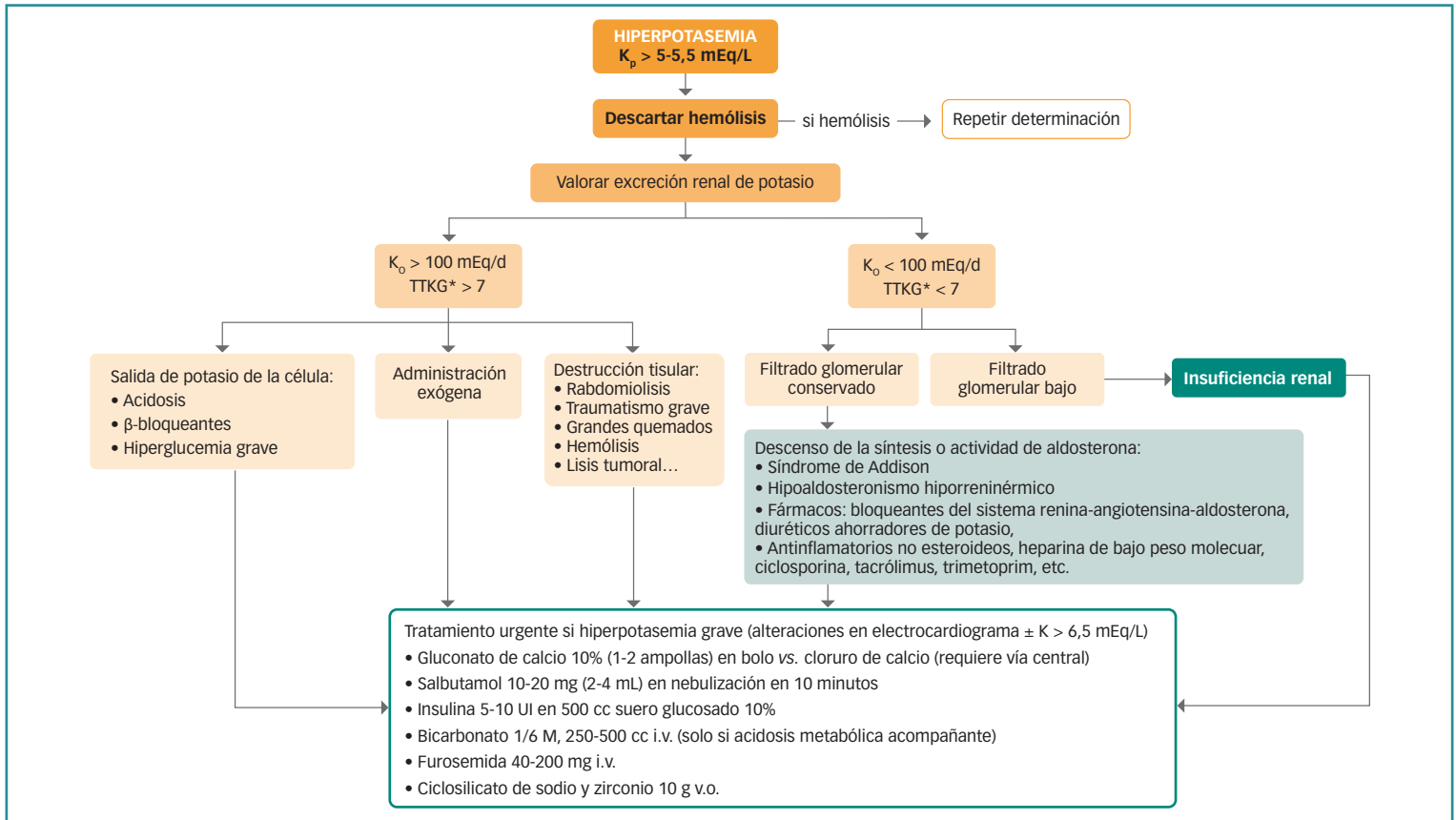
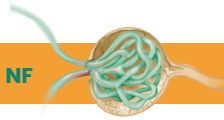


Figura 2.6. Algoritmo diagnóstico de la hiperpotasemia.

TTKG: $(K_o / K_p) \times (Osm_p / Osm_o)$.

● Diagnóstico

Véase el algoritmo diagnóstico terapéutico en la Figura 2.6.

● Tratamiento

En la **hiperpotasemia aguda** el objetivo es triple:

1. **Proteger al corazón** de la toxicidad del K^+ ; para ello se emplea el gluconato cálcico IV o cloruro cálcico IV: estabiliza la membrana miocárdica. Es la primera medida cuando la hiperpotasemia es mayor a 6,5 mEq/L y/o asocia alteraciones electrocardiográficas ▶ MIR 20-21, 167; MIR 19-20, 76; MIR 17-18, 14.
2. **Reducir la $[K^+]_p$** , desplazando el K^+ temporalmente hacia las células:
 - Fármacos β -agonistas: salbutamol nebulizado.
 - Insulina diluida en suero glucosado.
 - Bicarbonato sódico, si se da acidosis metabólica acompañante.
3. **Eliminar K^+ del organismo**:
 - Diuréticos: furosemida.
 - Diálisis. Indicada ante hiperpotasemia aguda sin respuesta inmediata a tratamiento farmacológico.
 - Quelantes de potasio. Se unen al potasio intestinal, impidiendo su absorción. En hiperpotasemia aguda se puede utilizar ciclosilicato de sodio y zirconio que mejora el potasio y la acidosis metabólica, a las 2 horas de su administración oral (además del efecto quelante intercambia K por Na en los capilares intestinales favoreciendo la secreción de potasio)

En la **hiperpotasemia crónica**, el tratamiento incluye:

- **Dieta baja en K^+** (restricción de frutos secos, frutas y verduras frescas de alto contenido en K, correcta preparación de verduras y legumbres...).

- **Diuréticos de asa.** Los diuréticos tiazídicos también pueden darse en algunos pacientes con FG mayor de 30 mL/min, pero su efecto sobre la calcemia es mucho menor que con los diuréticos de asa.
- **Quelantes orales de potasio:** poliestireno sulfonato cálcico, patiromer y ciclosilicato de sodio y zirconio.
- **Bicarbonato** si asocian acidosis.
- **Revisión de la medicación.** Ajuste de fármacos que se asocian a hiperpotasemia.

■ Otros iones

Aunque lo más importante es conocer las claves sobre el sodio y el potasio, también se han preguntado en el MIR conceptos básicos sobre cationes como el calcio o el magnesio. Aunque las alteraciones del calcio asociadas a insuficiencia renal se tratarán con mayor profundidad en el tema 5, algunas de las ideas importantes sobre estos cationes para el MIR son las siguientes:

- **Calcio.** La calcemia normal está entre 8,5-10,3 mg/dL.
 - La calcemia en la mayoría de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) estará descendida en relación con el déficit de 1,25-dihidroxit vitamina D. En pacientes con insuficiencia renal crónica el patrón de alteración del metabolismo fosfocálcico más frecuente es el correspondiente a un hiperparatiroidismo secundario, cursando con PTH elevada, hiperfosforemia y déficit de 1,25-dihidroxit vitamina D con hipocalcemia leve (véase tema 5).
 - En hipocalcemia la cifra de calcio sérico debe ser corregida en función de la albúmina en plasma (si la albúmina baja 1 g/dL, el calcio baja 0,8 mg/dL).

- Cuando un paciente presenta insuficiencia renal asociada a hipercalcemia se debe descartar que exista un aporte exógeno de calcio, de vitamina D o que la enfermedad de base sea un mieloma múltiple (véase tema 8).
- Las alteraciones del calcio relacionadas con alteraciones endocrinas no asociadas a insuficiencia renal (p. ej., hiperparatiroidismo primario) se tratarán en el manual de Endocrinología. Las alteraciones del calcio en relación con patologías óseas se tratarán en el manual de Reumatología.
- **Magnesio.** El magnesio en un sujeto sano se encuentra entre 1,7-2,2 mg/dL.
 - El magnesio es fundamental para la actividad de numerosas enzimas; interviene en la replicación y transcripción del ADN y en la traducción del ARNm. Un adecuado nivel de magnesio es esencial para el normal funcionamiento de la bomba Na-KATPasa, de tal forma que el magnesio plasmático influye sobre las concentraciones séricas de otros cationes. Es frecuente que en situaciones de hipomagnesemia se vea hipopotasemia e hipocalcemia asociadas. En esos casos, hasta que no se corrija la cifra de magnesio, no se conseguirá mejorar el resto de las alteraciones iónicas **MIR 13-14, 97**.
 - La causa más frecuente de hipomagnesemia es un descenso de la ingesta (pacientes desnutridos o alcohólicos). También es habitual ver hipomagnesemia en relación con pérdidas digestivas de diferentes etiologías y asociada a la toma de fármacos inhibidores de la bomba de protones (IBP). El magnesio se reabsorbe entre el túbulo proximal (15-25%), en la porción gruesa ascendente del asa de Henle (60-70%) y el túbulo distal (5-10%), por lo que patologías o diuréticos que afecten a estos segmentos tubulares también asociarán hipomagnesemia.

Recorda

- En situación de hipopotasemia, hipocalcemia e hipomagnesemia es prioritario corregir el magnesio para poder corregir el resto de los cationes.
- Enfermedad renal crónica + hipercalcemia → exceso de aportes de calcio, vitamina D o sospechar mieloma múltiple.

2.2. Equilibrio ácido-base

Introducción

Es importante plantearse tres cuestiones cuando se está ante un trastorno del equilibrio ácido-base. En primer lugar, se debe investigar el tipo de trastorno. Posteriormente, averiguar si la respuesta compensadora es adecuada. Por último, hay que investigar en la historia clínica para saber cuál es la causa del trastorno.

Para ello, se manejan habitualmente los siguientes parámetros en **gasometría arterial**:

- **pH** (normal = 7,35-7,45).
- **pCO₂** (normal = 35-45 mmHg).
- **Bicarbonato** (normal = 22-27 mEq/L, aunque el rango de la normalidad varía ligeramente según el laboratorio). En el mantenimiento del pH sanguíneo fisiológico contribuyen los sistemas tampón o *buffer*: bicarbonato (el principal), hemoglobina y fosfato.

- **Anión gap:** $[Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)]$ normal = 10 ± 2 mEq/L. Es la diferencia entre el catión más prevalente (Na^+) y los aniones más prevalentes en el plasma (Cl^- y HCO_3^-). Estima la cantidad de aniones no medidos. En un sujeto sano se mantiene en 10 ± 2 mEq/L. Es especialmente útil en el diagnóstico diferencial de las acidosis metabólicas (véase más adelante).

Recorda

- Para la valoración del equilibrio ácido-base, se consideran cuatro datos:
 - pH (normal = 7,35-7,45).
 - pCO₂ (normal = 35-45 mmHg).
 - Bicarbonato (normal = 22-27 mEq/L).
 - Anión gap $[Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)]$; normal = 10 ± 2 mEq/L.

En nefrología se suele trabajar con gasometrías venosas (GV), en vez de arteriales:

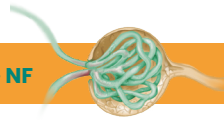
- Las gasometrías venosas tienen el inconveniente de que no proporcionan un valor útil de la pO₂ (de interés en neumología) y la pCO₂ puede estar ligeramente sobreestimada.
- Como ventaja las GV, tienen buena correlación con los valores de pH y HCO₃ y su extracción es menos dolorosa.

Los **conceptos fundamentales** para poder leer adecuadamente las **gasometrías** son:

- **Trastorno puro.** Un solo trastorno modifica el pH fisiológico (por ejemplo, sepsis → acidosis metabólica).
- **Trastorno mixto.** Presencia simultánea de más de un trastorno ácido-base (por ejemplo, sepsis + hiperventilación → acidosis metabólica + alcalosis respiratoria). Los trastornos mixtos se pueden sospechar por:
 - La historia clínica: por ejemplo, paciente con EPOC (acidosis respiratoria) + sepsis (acidosis metabólica).
 - Una respuesta compensadora mayor o menor de la esperada (véase más adelante).
 - En presencia de pH muy acidótico o muy alcalótico en los casos de trastorno mixto en los que los dos trastornos van en el mismo sentido (acidosis metabólica + acidosis respiratoria → pH muy acidótico).
- **Respuesta compensadora.** La presencia de un trastorno ácido-base desencadena un mecanismo de compensación.

En un trastorno puro la respuesta compensadora es opuesta al trastorno inicial. Por ejemplo, una acidosis metabólica (descenso de HCO₃) se compensará con un descenso de pCO₂.

 - La respuesta compensadora debe ser adecuada y proporcional y es específica para cada tipo de trastorno (**Tabla 2.1**).
 - Una compensación inadecuada (compensación en exceso o falta de compensación) implica un trastorno mixto, que supone un factor de gravedad adicional al cuadro.
 - Las respuestas compensadoras **no** normalizan el pH. Si el pH fuera normal, no existiría estímulo para la compensación. Así, las respuestas compensadoras acercan el pH a la normalidad, pero no llegan a normalizarlo por completo. Por ello, si un paciente tiene pH normal solo hay dos posibilidades: está sano o tiene un trastorno mixto **MIR 20-21, 31**.



RESPUESTAS COMPENSADORAS		
Trastorno primario	Acidosis metabólica	Acidosis respiratoria
Por cada...	↓ 1 mEq/L HCO_3^-	↑ 10 mmHg pCO_2
Se compensa con...	↓ 1 mmHg pCO_2	Aguda ↑ 1 mEq/L HCO_3^- Crónica ↑ 3-4 mEq/L HCO_3^-
Trastorno primario	Alcalosis metabólica	Alcalosis respiratoria
Por cada...	↑ 1 mEq/L HCO_3^-	↓ 10 mmHg pCO_2
Se compensa con...	↑ 0,7 mmHg pCO_2	Aguda ↓ 2,5 mEq/L HCO_3^- Crónica ↓ 5 mEq/L HCO_3^-

Tabla 2.1. Compensación de los trastornos ácido-base. Para aplicarlo, las modificaciones de HCO_3^- se cuentan desde su valor medio (24 mmol/L) y las modificaciones de pCO_2 desde su valor medio (40 mmHg). Se acepta como normal una desviación de ± 2 mEq/L o mmHg en la respuesta compensadora ► MIR 18-19, 133; MIR 13-14, 140-NM.

Recordar

- Las respuestas compensadoras acercan el pH a la normalidad, pero no normalizan el pH. Un paciente con pH normal y HCO_3^- CO_2 fuera de rango tendrá un trastorno mixto.

Acidosis metabólica

Es el proceso por el que se produce una pérdida o una fabricación insuficiente HCO_3^- que condiciona un pH ácido (acidemia). El descenso en el pH plasmático baja el pH del líquido cefalorraquídeo, lo que estimula el centro respiratorio, produciéndose una hiperventilación. Esto reduce la pCO_2 , produciéndose la compensación.

Con todo, se reconoce la **acidosis metabólica pura** por:

- pH acidémico $< 7,35$. Nunca llega a ser neutro a pesar de que se compense respiratoriamente.
- Bicarbonato bajo (< 22 mEq/L) de manera primaria.
- pCO_2 baja (< 35 mmHg) como respuesta compensadora.

La compensación respiratoria es por cada 1 mEq/L de descenso del bicarbonato (desde un valor medio de 24 mmHg); la pCO_2 baja 1 mmHg (desde un valor medio de 40 mmHg).

Causas

La acidosis metabólica tiene dos causas diferenciadas: pérdida de bicarbonato o aumento de generación de ácido (Tabla 2.2).

- Acidosis metabólica por pérdida de bicarbonato.** El bicarbonato se pierde por heces (diarrea, drenajes, ostomías...) o por orina (cualquier disfunción tubular o fármaco que impida reabsorber bicarbonato o secretar hidrogeniones...) (Tabla 2.2).

Cuando se pierde bicarbonato, este arrastra consigo agua y cationes, pero no se pierde cloro. En este tipo de acidosis metabólica la cantidad total de cloro prácticamente no cambia, pero queda disuelta en menor volumen de agua. Por tanto, la concentración de cloro sí aumenta (acidosis metabólicas hiperclorémicas). El anión *gap* se mantiene estable, pues el cloro aumenta aproximadamente lo que baja el bicarbonato (acidosis metabólicas con anión *gap* normal). **Estas acidosis metabólicas se conocen como acidosis con anión *gap* normal o hiperclorémicas.** Conviene conocer un tipo especial de acidosis metabólica: la acidosis por dilución. Un litro de suero salino isotónico al 0,9% aporta 154 mEq de Na^+ y 154 mEq de Cl^- (equivale en plasma a 140 mEq/L de ambos cationes, al mezclarse con las proteínas). Esta concentración es hiperclorémica con respecto al plasma.

ACIDOSIS METABÓLICA			
Por pérdida de bicarbonato: - Hiperclorémica - Anión <i>gap</i> normal	Por aparición de nuevo ácido: - Normoclorémica - Anión <i>gap</i> aumentado		
Hipopotasémicas: - Pérdidas renales: - Acidosis tubular renal proximal (tipo II) - Acidosis tubular renal distal (tipo I) - Acetazolamida - Pérdidas intestinales: - Diarreas ► MIR 23-24, 141 - Ostomías - Drenajes - etc.	Endógeno: - Lactoacidosis: - Tipo A: anaerobia (↑ producción láctica): isquemia/hipoperfusión tisular (sepsis), rhabdomiólisis, cardio/neuropatía, anemia. - Tipo B: aerobia (↓ metabolismo hepático de láctica): hepatopatía, déficit tiamina. - Cetoacidosis: - Diabética - De ayuno - Insuficiencia renal ► MIR 13-14, 124 - Otras: - Enfermedades congénitas del metabolismo de los carbohidratos o de los aminoácidos...		
Hiperpotasémicas (Bloqueo del eje RAA): - Pérdidas renales: - Diuréticos ahorradores de K^+ - Acidosis tubular renal tipo IV β-bloqueantes - AIINE (bloquean la renina)	Exógeno: - AAS: inicialmente produce alcalosis respiratoria por estímulo directo del centro respiratorio, posteriormente produce acidosis metabólica - Metformina: origina lactoacidosis - Alcoholes		
	Alcohol	Ácido	Clínica
	Metanol	Fórmico	Deterioro neurológico grave Ceguera
	Etanol	Acético	Hepatopatía Deterioro neurológico
	Etilenglicol	Oxálico	Cristaluria, fallo renal Deterioro neurológico grave

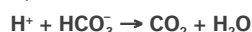
Tabla 2.2. Causas de acidosis metabólica ► MIR 19-20 114.

Cuando se administra gran cantidad de suero salino al 0,9% se produce hipercloremia, con descenso de la concentración de bicarbonato plasmático, produciendo acidosis metabólica hiperclorémica o con anión *gap* normal. Este fenómeno se denomina acidosis por dilución ► **MIR 18-19, 197**. Si el paciente precisa altos volúmenes de reposición se recomienda el uso de soluciones balanceadas como Ringer lactato o con menor concentración de cloro y con aporte de potasio (evitar en insuficiencia renal).

- **Acidosis metabólica por ganancia de ácido.** Todo ácido puede representarse como un compuesto aniónico más un protón:



Cuando aumenta la generación de un ácido nuevo, este se disocia en su parte aniónica (A^-) y un protón (H^+). El protón se neutraliza mediante el consumo de bicarbonato, transformándose en CO_2 y agua:



La parte aniónica del ácido (A^-) se acumula en el plasma. Las concentraciones de sodio y de cloro se mantienen estables, pero el bicarbonato baja. Por este motivo, el anión *gap* (cantidad de aniones no medidos) aumenta. Estas acidosis se conocen como **acidosis metabólicas normoclorémicas o con anión *gap* aumentado** (> 12 mEq/L). Es conveniente conocer las principales causas de acidosis metabólica con anión *gap* alto (Tabla 2.2).

En las acidosis metabólicas normoclorémicas o con elevación de anión *gap* conviene calcular el *Osmol gap*: es la diferencia entre la osmolaridad medida en plasma por osmómetro y la calculada mediante fórmula. La osmolaridad calculada mediante fórmula incluye los principales determinantes de la osmolaridad plasmática en situaciones de normalidad:

$$Osmc = (Na^+ \times 2) + \frac{Glucemia}{18} + \frac{Urea}{5,6}$$

Sin embargo, esta fórmula no incluye solutos osmóticamente activos no presentes en condiciones normales, como los alcoholes. Por este motivo, cuando hay una intoxicación por un alcohol, la osmolaridad medida mediante osmómetro será mayor (>20 mOsm/kg de diferencia) que la calculada por la fórmula (elevación de *Osmol gap*)

► **MIR 17-18, 144**.

Osmol *gap* = Osmolaridad medida – Osmolaridad calculada

Recuerda

- El aumento de *Osmol gap* suele indicar la presencia de un alcohol en la sangre.

La insuficiencia renal grave suele asociarse a acidosis metabólica con elevación de anión *gap*, por acúmulo de ácidos que en condiciones normales se eliminarían por la orina. Sin embargo, en fases previas de la enfermedad renal y en algunas etiologías donde predomina el daño tubular con dificultad para reabsorber bicarbonato o eliminar hidrogeniones (nefropatías intersticiales crónicas, acidosis tubular IV en el diabético...) pueden desarrollarse acidosis metabólica con AG normal ► **MIR 13-14, 124**.

El descenso del anión *gap* asociado a acidosis metabólica es poco frecuente, pero puede verse en situaciones donde aumentan los cationes no medibles como la paraproteína asociada a mieloma múltiple o en la intoxicación aguda por litio.

Clínica

Para establecer la clínica deberemos tener en cuenta:

- **Efecto sobre el $[K^+]_p$:** activa el intercambio de potasio y protones en la membrana celular. La acidosis metabólica produce salida de potasio de la célula → hiperpotasemia.
- **Efectos sobre el metabolismo proteico:** hipermetabolismo o proteólisis.
- **Efectos sobre el calcio:** aumento de la reabsorción ósea, osteoporosis y nefrocalcinosis. En acidosis disminuye el calcio unido a proteínas y aumenta el calcio libre.
- **Efectos sobre el SNC:** estupor, coma, taquipnea, respiración de Kussmaul.
- **Efecto sobre sistemas exocrinos:** diaforesis, hipersecreción gástrica.

Diagnóstico

Para el diagnóstico de las alteraciones del equilibrio ácido-base se requieren dos pasos:

1. Identificar el tipo de trastorno ácido-base (véase algoritmo diagnóstico en la Figura 2.7).
2. Encontrar la causa que lo originó (Tabla 2.2).

Es clave calcular anión *gap* y *Osmol gap* para realizar adecuadamente el diagnóstico diferencial y valorar si la compensación es adecuada para identificar trastornos mixtos:

- Alcalosis respiratoria asociada, por ejemplo, fiebre alta, momentos iniciales de la intoxicación por salicilatos, lesión del tronco encefálico...
- Acidosis respiratoria asociada, por ejemplo, en broncopatía crónica, obstrucción de la vía aérea, parálisis hipopotasémica, etc.

En las acidosis metabólicas graves en las que la compensación respiratoria desempeña un papel importante evitando grandes desviaciones de $[H^+]$, el uso de ansiolíticos, hipnóticos o anestésicos puede causar una acidemia brusca de resultados fatales.

Recuerda

- La insuficiencia renal crónica suele asociarse a acidosis metabólica con anión *gap* alto (salvo nefropatías intersticiales, AT IV, etc.).

Tratamiento

La hiperventilación como mecanismo compensador ayudará a disminuir la acidemia temporalmente, pero no elimina la sobrecarga ácida. Además, hay pacientes en los que puede combinarse una acidosis respiratoria (acidosis mixta), siendo imposible la adecuada compensación (EPOC, insuficiencia respiratoria aguda...).

Lo más importante es realizar un tratamiento específico etiológico de la causa de acidosis para detener la producción de $[H^+]$. Algunos ejemplos son:

- **Cetoacidosis diabética:** insulina i.v., sueroterapia, control del potasio sérico...
- **Sepsis con acidosis láctica:** antibioterapia i.v., sueroterapia con soporte hemodinámico intensivo...
- **Intoxicación por metformina:** expansión de volumen, valorar bicarbonato i.v., y si reviste gravedad, hemodiálisis.

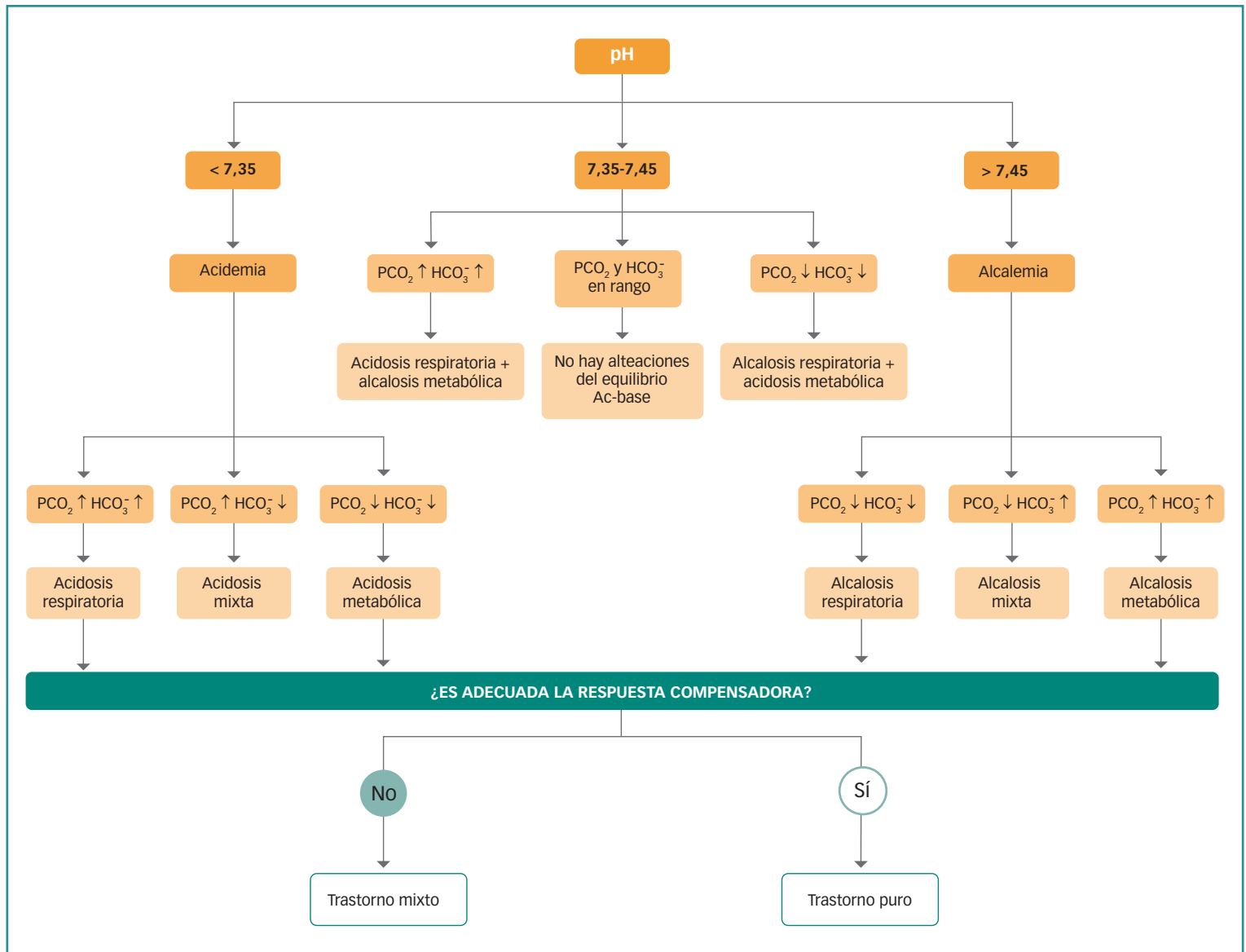
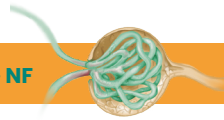


Figura 2.7. Algoritmo diagnóstico para la lectura de gasometrías ► MIR 20-21, 31.

- **Intoxicaciones por metanol o etilenglicol:** fomepizol (inhibe alcohol deshidrogenasa). En intoxicación grave, hemodiálisis con infusión de etanol (disminuye la metabolización de otros alcoholes).
- **Intoxicación por litio** (litemia > 2 mEq/L o síntomas neurológicos asociados): hemodiálisis urgente ► MIR 16-17, 185-PQ.
- **Administración de HCO₃⁻ exógeno.** En la acidosis metabólica aguda con anión *gap* elevado la administración de bicarbonato se reserva para casos graves (pH < 7,1) o con insuficiencia renal. En las acidosis metabólicas agudas con anión *gap* normal, el tratamiento con bicarbonato es menos restrictivo y se utiliza si el pH es < 7,20 con el objetivo de aumentar el pH hasta esa cifra.

En estos casos, el tratamiento se puede realizar con infusión de bicarbonato sódico i.v., del que hay dos concentraciones: 1/6 molar (M) y 1 molar.

El riesgo más importante es la sobrecarga de volumen por la infusión de sodio.

En la acidosis metabólica crónica, especialmente la asociada a ERC, el tratamiento con bicarbonato oral está más extendido, siempre que no genere otros problemas.

Alcalosis metabólica

Es el proceso por el que se produce un aumento en la concentración de HCO₃⁻ plasmático, que condiciona un pH alcalino (alcalemia). La compensación de la alcalosis metabólica se realiza mediante hipoventilación alveolar: por cada elevación de 1 mEq/L en la concentración de HCO₃⁻ (desde 24 mEq/L), la pCO₂ se eleva 0,7 mmHg (desde 40 mmHg) ► MIR 18-19, 133.

Independientemente de su causa, para que la alcalosis metabólica se mantenga en el tiempo debe existir una circunstancia que impida al riñón deshacerse del exceso de bicarbonato plasmático (depleción de K⁺ o Cl⁻, contracción del volumen circulante eficaz, hiperaldosteronismo o insuficiencia renal grave).

Se reconoce la alcalosis metabólica pura por:

- **pH alcalémico** > 7,45; nunca llega a ser neutro a pesar de que se compense respiratoriamente.
- **Bicarbonato alto** > 27 mEq/L.
- **pCO₂ alta** > 40 mmHg.

Causas

El aumento del bicarbonato plasmático puede deberse al aumento de la entrada del bicarbonato, a la disminución de la eliminación renal del mismo (sinónimo de aumento de la pérdida de H^+ urinario) o al paso de H^+ al interior de la célula.

Las causas más frecuentes son:

- **Pérdida digestiva de H^+ :** los vómitos/aspiración nasogástrica hacen que se pierda HCl del estómago. Además, la depleción de volumen por vómitos hace que a nivel renal se active el SRAA, estimulando la eliminación de K^+ y H^+ .
Es la causa más frecuente de alcalosis hipoclorémica, ya que hay pérdida directa de Cl^- ▶ **MIR 15-16, 43-PQ**. Aunque las pérdidas digestivas bajas habitualmente producen acidosis metabólica, en raras ocasiones también puede producir alcalosis metabólica, como en el caso de un adenoma vellosa productor de HCl.
- **Pérdida urinaria de H^+ :** diuréticos (furosemida, tiazidas), tubulopatías hereditarias (Bartter, Liddle, Gitelman), hiperaldosteronismo primario o secundario.
- **Hipovolemia de cualquier etiología.** Cuando en el contexto de una hipovolemia grave se produce una activación intensa del sistema RAA, el efecto de la aldosterona aumenta la secreción de potasio e hidrogeniones provocando alcalosis hipopotasémica. A este tipo de alcalosis se las denomina "alcalosis por contracción de volumen". Este efecto será más llamativo si la causa de la depleción no se asocia a pérdida de bicarbonato y el bicarbonato plasmático queda más concentrado; por ejemplo, con vómitos).
- **Hipopotasemia.** Estimula la entrada de protones en el interior celular (también en hipomagnesemia).
- **Aporte excesivo de bicarbonato,** por suplementos orales o por exceso en la reposición de bicarbonato i.v.

Clasificación y diagnóstico

La alcalosis metabólica se puede clasificar en cloro-sensible o cloro-resistente en función de su respuesta a la administración de Cl^- .

Las alcalosis metabólicas cloro-sensibles (mejoran con la administración de SF 0,9%) cursan con Cl^- en orina bajo ($Cl^- < 20$ mEq/L) y son principalmente las que presentan pérdida de ácido de origen intestinal (vómitos, aspiración nasogástrica, adenoma vellosa...).

Las alcalosis metabólicas resistentes al cloro cursan con Cl^- en orina alto ($Cl^- > 40$ mEq/L): uso actual de diuréticos, hiperaldosteronismo, administración de bicarbonato.

Clínica

La clínica suele producirse por la hipopotasemia acompañante o por la depleción de volumen.

- **Efectos sobre el $[K^+]_p$:** desplazamiento del $[K^+]_p$ hacia la célula e hipopotasemia.
- **Efectos sobre el calcio:** aunque no varía el calcio total, aumenta la fracción unida a proteínas y baja el calcio iónico (libre): tetania, espasmodia, convulsiones.
- **Efectos sobre el metabolismo:** aumenta la producción de lactato (la alcalosis activa la glucólisis). De hecho, en alcalosis metabólicas

graves ($HCO_3^- > 40$ mmol/L) suele encontrarse una elevación moderada del anión *gap*, entre otras causas, por elevación de lactato.

- **Efectos sobre el músculo liso:** vasoespasmo coronario, vasoconstricción intracraneal (cefalea).
- **Efectos sobre el músculo cardíaco:** aumenta la sensibilidad a las arritmias inducidas por el K^+ , insuficiencia cardíaca refractaria que solo responde a la reducción de la concentración de bicarbonato plasmático.

Tratamiento

En las alcalosis sensibles al cloro, la base del tratamiento consiste en **aportar suero salino hasta expandir el espacio extracelular**. En los casos resistentes al cloro, menos frecuentes, se debe aplicar tratamiento etiológico y pueden ser útiles fármacos como espironolactona o amilorida.

En general, el tratamiento se basa en corregir la hipovolemia y la depleción de Cl^- , K^+ o Mg^{++} :

- Infusión de suero fisiológico al 0,9%.
- Suplementos de KCl, añadidos al suero fisiológico.
- Reposición de Mg^{++} si hay hipomagnesemia asociada.
- Si el volumen plasmático está aumentado, inducir bicarbonaturia con acetazolamida o con espironolactona.

■ Acidosis y alcalosis respiratoria

Aunque son temas cuyo diagnóstico y tratamiento se estudiarán en el manual de Neumología, hay que recordar las etiologías más frecuentes de cada trastorno.

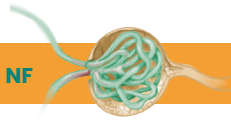
Acidosis respiratoria

Se considera acidosis respiratoria la reducción del pH sanguíneo secundaria a una retención primaria de CO_2 . Implica siempre una alteración de la ventilación alveolar.

Una acidosis respiratoria se reconocerá en la gasometría por **pH bajo, pCO_2 alta y HCO_3^- alta**. La respuesta compensadora a nivel renal tarda varios días en ser eficaz, por lo que en situaciones de acidosis aguda el bicarbonato sube 1 mEq/L por cada 10 mmHg que aumenta la pCO_2 (el pH estará muy bajo). En situaciones crónicas, donde el riñón ha tenido tiempo de aumentar la reabsorción de bicarbonato, este sube entre 3-4 mEq/L por cada 10 mmHg que aumenta la pCO_2 (el pH estará más cerca del rango normal).

Entre las causas de acidosis respiratoria aguda las más frecuentes son las **intoxicaciones por fármacos** (benzodiacepinas, opiáceos...), aunque también es posible ver hipoventilación aguda en relación con otras causas (crisis de *miastenia gravis*, hipofosforemia grave, crisis asmática con agotamiento de la musculatura respiratoria tras un período de hiperventilación y otras causas de insuficiencia respiratoria grave...).

Entre las causas más frecuentes de hipoventilación crónica se debe recordar la **Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) o el Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS)** ▶ **MIR 14-15, 98**. El tratamiento será el de la causa subyacente (véase el manual de Neumología).



Alcalosis respiratoria

La **alcalosis respiratoria** ocurre por **hiperventilación alveolar**, con **aumento** de la **eliminación de pCO_2** . Puede ser de causa **aguda** (crisis de ansiedad, inicio de una crisis asmática, intoxicación por AINE, etc.) o **subaguda/crónica** (mal de altura). Se detectará en la **gasometría** por pH alto, pCO_2 baja y bicarbonato bajo.

Como en cualquier trastorno respiratorio, la compensación renal completa tarda unos días en terminarse. En la alcalosis respiratoria aguda por cada 10 mmHg que baja la pCO_2 , el bicarbonato disminuirá 2,5 mEq/L (pH más

alto). En las crónicas, por cada 10 mmHg que baje la pCO_2 , el bicarbonato bajará 5 mEq/L (consiguiendo un pH más cercano a la normalidad).

El **tratamiento** será **el de la causa subyacente**; por ejemplo, aumentar la pCO_2 respirando en una bolsa en una crisis de ansiedad. En ocasiones, el tratamiento será farmacológico, como en el caso del mal de altura: se trata produciendo acidosis metabólica mediante la administración de acetazolamida.

Para el manejo específico de las patologías respiratorias véase el manual de Neumología.

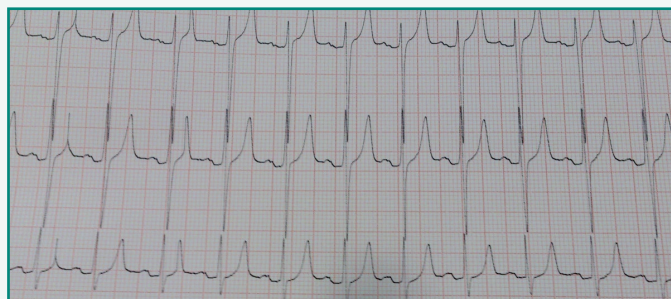
Casos clínicos

En una tarde calurosa de un 23 de julio, le llaman al busca desde el cuarto de emergencias. Le informan que acaba de llegar una mujer de 63 años; obesa; con antecedentes de HTA, en tratamiento con IECA; diabética tipo II en tratamiento con sitagliptina y metformina; y dislipidemia en tratamiento con pitavastatina y ezetrol. Constantes vitales: PA 90/40 mmHg; FC 104 lpm; T.^a 37,2 °C. A la exploración física presenta graves signos de deshidratación, taquipnea intensa y debilidad generalizada. Le avisan por presentar la paciente el siguiente resultado en la gasometría venosa: pH 7,32; pCO₂: 27 mmHg; bicarbonato: 13 mmol/L; Na: 147 mmol/L; Cl: 100 mmol/L; K: 6,2 mmol/L; Ca libre: 1,21 mmol/L. ¿Qué trastorno ácido-base presenta la paciente y qué parámetro analítico se solicitaría ante dicho contexto clínico?

- 1) La paciente presenta una acidosis metabólica con anión *gap* aumentado no compensado, ya que no presenta un pH neutro (7,2). Solicitaría niveles de CK, ya que probablemente presente una rabdomiólisis por estatinas.
- 2) Presenta un trastorno mixto, consistente en una alcalosis respiratoria secundaria a la hiperventilación por la febrícula y una acidosis metabólica con anión *gap* normal. Solicitaría niveles de lactato, ya que está en tratamiento con metformina y esta se asocia a lactoacidosis.
- 3) Presenta una acidosis metabólica con anión *gap* aumentado compensada correctamente. Solicitaría niveles de lactato, ya que está en tratamiento con metformina y esta se asocia a lactoacidosis.
- 4) Presenta una acidosis metabólica con anión *gap* aumentado no compensada correctamente. Solicitaría niveles de CK, ya que probablemente presente una rabdomiólisis por estatinas.

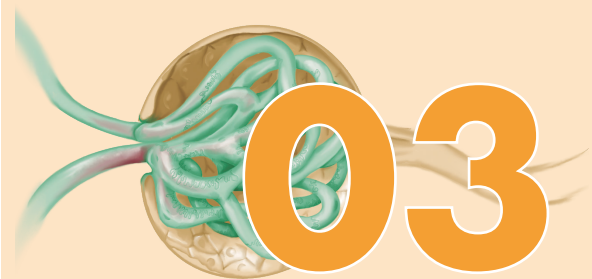
RC: 3

Paciente de 71 años que acude a Urgencias por debilidad intensa en miembros inferiores que le impiden la deambulación y malestar general. Refiere que ha iniciado un fármaco nuevo hace dos semanas tras estar ingresado por un infarto de miocardio. A su llegada a Urgencias se objetiva el siguiente electrocardiograma (imagen vinculada). ¿Qué fármaco ha podido haber iniciado y qué alteración hidroelectrolítica se sospecha?



- 1) Furosemida – hipopotasemia.
- 2) Tiazidas – hipercalcemia.
- 3) Espironolactona – hiperpotasemia.
- 4) Furosemida – hiperpotasemia.

RC: 3



Alteraciones en el sedimento urinario

Orientación MIR

Tema sobre conceptos básicos del sedimento urinario que enlaza con los capítulos de patología glomerular y tubulointersticial. Merece la pena conocer la definición y formas de medida de la proteinuria (y albuminuria), la hematuria glomerular y distinguir los principales tipos de cilindros y las situaciones en las que aparecen.

Preguntas MIR

- ▶ MIR 18-19, 134
- ▶ MIR 17-18, 130
- ▶ MIR 16-17, 19

Conceptos clave

- Albuminuria:
 - Albuminuria normal: < 30 mg/día o CAC < 30 mg/g.
 - Microalbuminuria: $30-300$ mg/día o CAC $30-300$ mg/g.
 - Macroalbuminuria: > 300 mg/día o CAC > 300 mg/g.
- Hematuria glomerular: hematíes dismórficos.
- Cilindros hialinos: FRA prerrenal.
- Cilindros granulosos y epiteliales: necrosis tubular aguda.
- Cilindros hemáticos: síndrome nefrítico (hematuria glomerular + oliguria).
- Cilindros eosinófilos: sugieren nefritis por hipersensibilidad.
- Sedimento telescopado: brote de LES.

3.1. Hematuria

La **hematuria** en el sedimento urinario puede ser **macroscópica**, cuando los hematíes son incontables y es visible a simple vista (orina rojiza), o **microscópica** (microhematuria) cuando únicamente se detecta mediante pruebas de laboratorio, y se suele expresar en número de hematíes por campo en la microscopía óptica.

Puede ser secundaria a **patología glomerular** o a **patología urológica**. En ambos casos la tira reactiva será positiva para hematuria. Cuando la hematuria es glomerular, en el sedimento urinario aparecerán hematíes dismórficos o espiculados, como consecuencia de haberse deformado y deshidratado a su paso por la membrana basal y el túbulo (**Figura 3.1**).

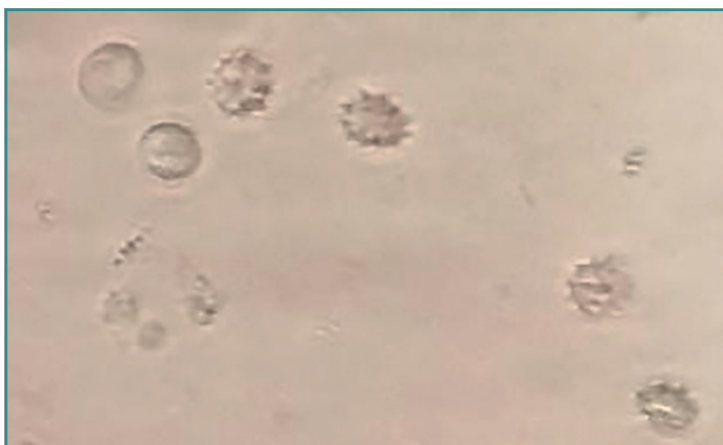


Figura 3.1. Sedimento urinario que indica hematuria glomerular
► MIR 17-18, 130; MIR 16-17, 19.

La hematuria glomerular se relaciona con daño mesangial (véase el tema 6 de este manual). La tira reactiva detectará el grupo hemo y será positiva para hematuria. Como excepción la rabdomiolisis también puede dar tira reactiva positiva en ausencia de hematuria, ya que la mioglobina comparte grupo hemo con la hemoglobina.

3.2. Proteinuria

La valoración de la proteinuria en el sedimento urinario mediante tira reactiva es un método semicuantitativo y se clasifica en leve (+) (micro o macro albuminuria), moderada (++) (> 1 g/d) o intensa (+++) (habitualmente indica proteinuria nefrótica > 3,5 g/d) (**Figura 3.2**).

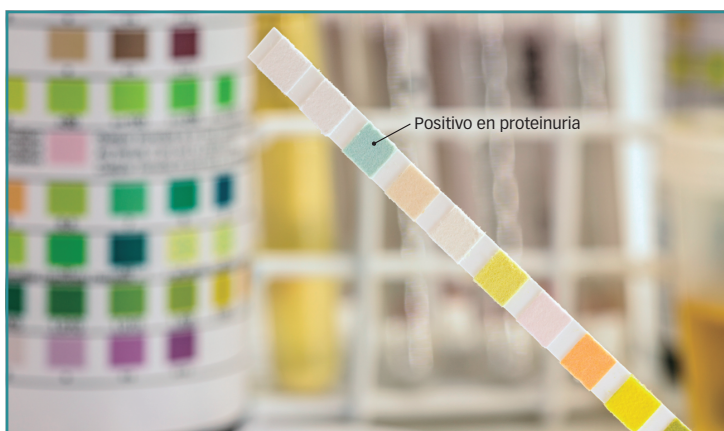


Figura 3.2. Tira reactiva positiva para proteinuria.

Mediante una tira reactiva se detecta la presencia, principalmente, de albúmina, por lo que puede dar falsos negativos si las proteínas presentes en la orina son distintas de la albúmina (globulinas, proteínas de bajo peso molecular, etc.).

La forma más exacta de medir la pérdida de proteínas en orina es a través de la cuantificación en orina de 24 horas, siempre que esté bien recogida. Sin embargo, las guías vigentes recomiendan el uso de métodos más sencillos de rutina como el cociente albúmina/creatinina (CAC) o el cociente proteínas/creatinina (CPC) que estima la pérdida proteica a partir de una muestra aislada de orina.

La equivalencia de estos cocientes con la proteinuria o la albuminuria cuantificada en la orina de 24 horas es bastante alta, tal como se comprueba en la **Tabla 3.1**:

CAC	ALBUMINURIA 24 H	
< 30 mg/g	< 30 mg/d	Normal
30-300 mg/g	30-300 mg/d	Microalbuminuria
> 300 mg/g	> 300 mg/d	Macroalbuminuria

Tabla 3.1. Correlación entre el cociente albúmina/creatinina (CAC) en orina y la recogida de orina de 24 horas.

La proteinuria se correlaciona con daño a nivel de la barrera de permeabilidad (véase el tema 6) y clínicamente se caracteriza por orinas espumosas.

3.3. Leucocituria

Habitualmente aparece asociada a infecciones urinarias con bacteriuria, se expresa en número de leucocitos por campo en la microscopía óptica. De forma aislada es poco frecuente (piuria estéril), aunque puede aparecer en la tuberculosis renal, las nefritis intersticiales crónicas o en la nefritis lúpica.

En la **Figura 3.3** se muestra un ejemplo de sedimento urinario con leucocituria, agregados leucocitarios y hematuria en el contexto de una nefritis intersticial aguda.

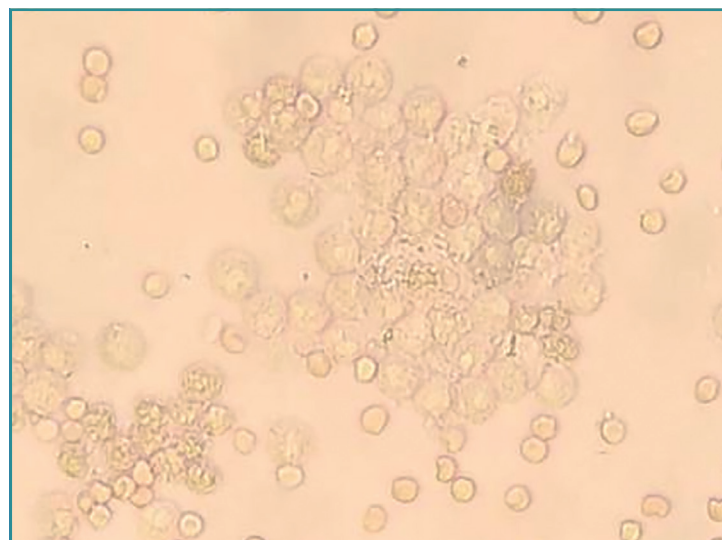
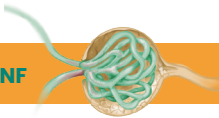


Figura 3.3. Sedimento urinario con leucocituria, agregados leucocitarios y hematuria en el contexto de una nefritis intersticial aguda.



3.4. Cilindros

En general, se forman en situaciones de oliguria en las que la proteína de secreción tubular (Tamm-Horsfall) adquiere la forma cilíndrica del túbulo que actúa como un molde. En función de la situación clínica en la que se forme, el cilindro será diferente.

La **Figura 3.4** muestra un cilindro hialino y la **Figura 3.5** representan los principales tipos de cilindros. Las características más importantes de los principales cilindros se representan en la **Tabla 3.2**.

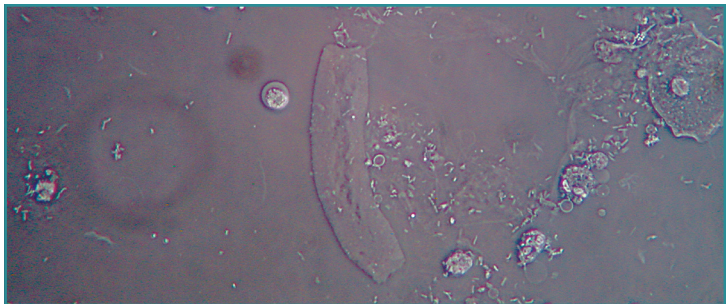


Figura 3.4. Cilindro hialino.

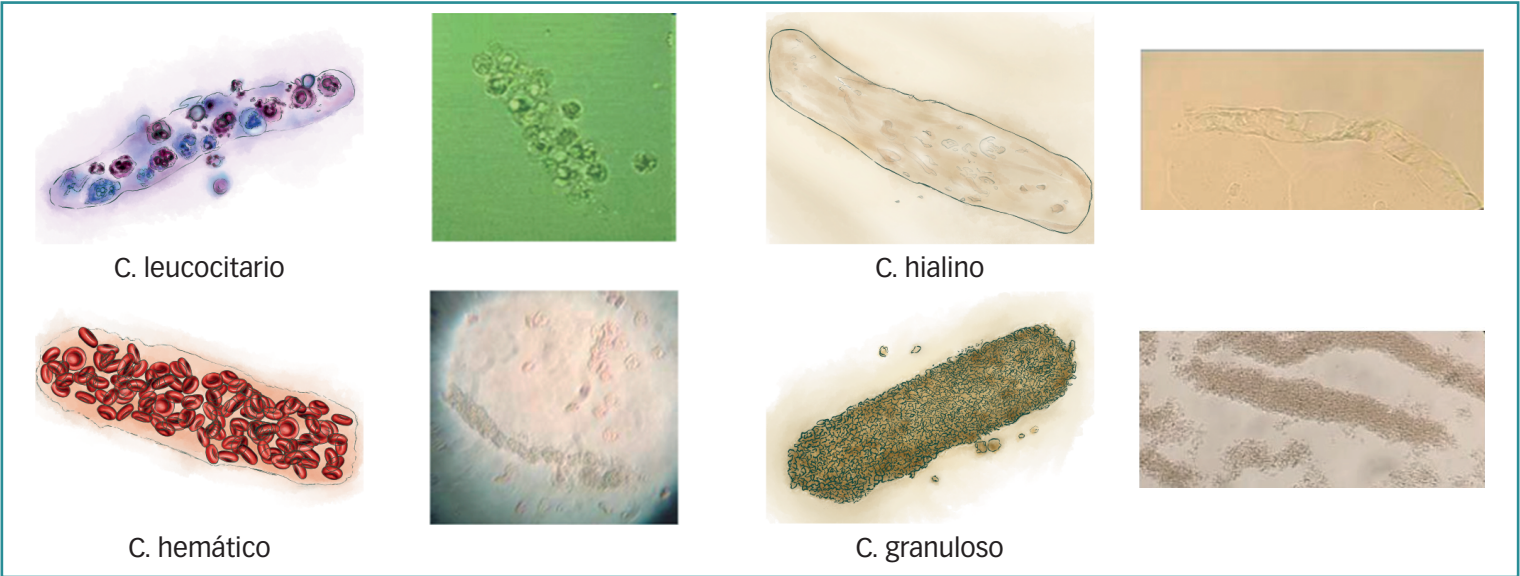


Figura 3.5. Principales tipos de cilindros que se pueden ver en el sedimento urinario.

CILINDRO	COMPOSICIÓN	APARECEN EN ...
Hialino	Proteína de Tamm-Horsfall en oliguria. Túbulos intactos	• Fracaso renal agudo prerenal • Ejercicio físico intenso (no siempre patológicos)
Granuloso	Proteína de Tamm-Horsfall y albúmina con fragmentos de células epiteliales (típico color marrón lodoso)	• Necrosis tubular aguda
Epitelial	Células del epitelio tubular descamadas	• Necrosis tubular aguda
Hemático	Proteína de Tamm-Horsfall con hematíes glomerulares completos o fragmentados	• Síndrome nefrítico (oliguria + hematuria glomerular ► MIR 18-19, 134
Leucocitario	Leucocitos o fragmentos de leucocitos	• Pielonefritis crónica y otros procesos inflamatorios crónicos • Nefritis por hipersensibilidad, LES, rechazo trasplante, etc.
Eosinófilo	Similares a los leucocitarios pero con predominio de eosinófilos. Suelen acompañarse de eosinofilia	• Nefritis por hipersensibilidad
Céreo	El molde de proteína de Tamm-Horsfall está desestructurado por deformidad en el túbulo en el que se origina	• Enfermedad renal de larga evolución (LES, nefropatías tubulointersticiales crónicas, etc.)
Graso	Contenido lipídico (se acompañan de cuerpos de Cruz de Malta)	• Síndrome nefrótico
Sedimento telescopado	Sedimento que contiene varios tipos de los cilindros descritos previamente, coexistiendo los propios de procesos agudos con los de crónicos	• Típico de brote grave de LES sobre nefropatía lúpica previa

Tabla 3.2. Características de los principales cilindros.

Casos clínicos

Mujer de 29 años que acude a Urgencias por disminución del volumen de diuresis, refiere un cuadro de dos semanas de evolución de astenia, dolor articular con inflamación de codo y muñeca izquierdos, lesiones cutáneas eritematosas en tórax y aftas orales. Al interrogatorio afirma presentar desde hace meses orinas espumosas y en la exploración física presenta edemas maleolares de reciente aparición. Le extrañaría encontrar en el sedimento:

- 1) Proteinuria +++.
- 2) Glucosuria +++.
- 3) 15/20 hematíes por campo.
- 4) Sedimento telescopado.

RC: 2

Ante un cociente de Alb/Cr en la primera orina de la mañana de 220 mg/g, se puede hablar de:

- 1) Normoalbuminuria.
- 2) Microalbuminuria.
- 3) Macroalbuminuria.
- 4) Proteinuria nefrótica.

RC: 2

04

Fracaso renal agudo

Orientación MIR

Debes conocer la analítica típica de FRA prerrenal y FRA parenquimatoso. Recuerda que el manejo terapéutico del FRA depende del estado de hidratación del paciente. Es clave realizar un adecuado diagnóstico diferencial entre los diferentes tipos de FRA y las diferencias con la ERC. Recuerda las indicaciones de diálisis urgente.

Preguntas MIR

- MIR 21-22, 148
- MIR 18-19, 137
- MIR 17-18, 128
- MIR 16-17, 185-PQ
- MIR 15-16, 111
- MIR 12-13, 119

Conceptos clave

- ⊙ Existen tres tipos de fracaso renal agudo (FRA): prerrenal, parenquimatoso y postrenal.
- ⊙ El FRA prerrenal se produce cuando hay hipoperfusión renal pero las células tubulares están vivas y responden a estímulos del eje RAA. Datos típicos: Na^+ orina $< 20 \text{ mEq/L}$, EFNa^+ orina $< 1\%$, Osm orina $> 500 \text{ mOsm/kg H}_2\text{O}$. El tratamiento es restaurar la perfusión glomerular, habitualmente corrigiendo la causa del FRA. Si no se soluciona: diálisis.
- ⊙ El FRA parenquimatoso (NTA) es por lesión directa (tóxica o isquémica) o indirecta del túbulo. Datos típicos: Na^+ orina $> 40 \text{ mEq/L}$, EFNa^+ orina $\geq 1\%$, Osm orina $< 350 \text{ mOsm/kg H}_2\text{O}$. El tratamiento es etiológico. Si falla, se emplea diálisis.
- ⊙ El FRA postrenal se produce por obstrucción de la vía urinaria, con clínica de prostatismo si la obstrucción es infravesical. Datos típicos: diuresis variable. El tratamiento es el sondaje vesical en la UPO infravesical y la derivación de la vía urinaria en la UPO supravesical.
- ⊙ La ecografía renal es clave para valorar la diferenciación corticomedular y el tamaño renal, lo que ayuda a diferenciar FRA y ERC.

4.1. Definición

El **fracaso renal agudo** (FRA) o insuficiencia renal aguda (IRA) se define como un **deterioro brusco de la función renal**, que tiene lugar en horas o días. Su expresión analítica es el **aumento de creatinina** (Cr) con el consiguiente **descenso del filtrado glomerular** (FG), que conlleva una elevación de los productos nitrogenados en sangre.

Los límites para definir y clasificar correctamente el FRA varían según los diferentes autores. Las definiciones basadas en la cifra de creatinina sérica son inexactas, ya que esta varía según la edad, el sexo y la constitución del individuo (véase el tema 1 de este manual).

Existen varias definiciones de FRA. Una de ellas es la propuesta por el grupo de trabajo KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) en la que se define fracaso renal agudo como elevación de creatinina plasmática mayor de 0,3 mg/dL en 48 horas, aumento de creatinina plasmática más de 1,5 veces sobre la creatinina basal o diuresis menor de 0,5 mL/kg/h durante seis horas.

Existen otras clasificaciones, como RIFLE o AKIN.

4.2. Epidemiología

Actualmente, el FRA es una de las causas más frecuentes de ingreso hospitalario. En torno al 70% de los casos de FRA adquiridos en la comunidad son secundarios a un origen prerrenal, un 20% de origen parenquimatoso (FRA renal) y un 10% por causas obstructivas (FRA postrenal). En cambio, dentro del hospital, más del 50% de los FRA son parenquimatosos (NTA).

La mortalidad es muy variable. Oscila entre el 15% de los casos de FRA adquiridos en la comunidad y más del 50% en aquellos que requieren ingreso en UCI.

Si el paciente sobrevive, la función renal es variable: recuperación total, recuperación parcial o no recuperación (10-20% precisarán tratamiento renal sustitutivo al alta).

4.3. Fisiopatología. Clasificación

El FRA se puede clasificar en función del volumen de diuresis o en función del origen y localización de la lesión.

- **Volumen de diuresis.** Se hablará de FRA oligúrico cuando la diuresis sea < 400 mL/día.
- El volumen de diuresis depende del tipo de FRA (por ejemplo, el FRA prerrenal es oligúrico por definición) y de la gravedad del daño glomerular y tubular. Hasta el 40% de los FRA parenquimatosos son “no oligúricos” y tienen mejor pronóstico que los oligúricos.
En caso de anuria (diuresis inferior a 100 mL/día) hay que descartar principalmente: uropatía obstructiva infra o supravescical, FRA parenquimatoso grave (glomerulonefritis [GN] rápidamente progresiva, necrosis cortical) o alteraciones vasculares graves (disección de arteria renal bilateral, tromboembolismo).
- **Origen o localización de la lesión.** Prerrenal o funcional, parenquimatoso o intrínseco y postrenal u obstructivo (véanse los subpartados 4.4, 4.5 y 4.6 de este tema).

4.4. Insuficiencia renal aguda prerrenal

■ Etiología

En condiciones normales, el descenso del flujo plasmático renal activa los mecanismos de autorregulación que preservan la presión de filtración (véase el tema 1). De esta forma, el FG se mantiene estable. Sin embargo, cuando la hipoperfusión renal es grave, se superan estos mecanismos de autorregulación y disminuye el FG. En estos casos se trata de un FRA prerrenal.

El **FRA prerrenal** es **reversible** por definición, ya que las células tubulares están vivas. Pero si la hipoperfusión grave se mantiene más de 48-72 horas, puede dar lugar a una necrosis tubular aguda de etiología isquémica y pasaría a considerarse un FRA parenquimatoso. Por este motivo el FRA prerrenal debe tratarse de forma adecuada y precoz.

Se puede ver **hipoperfusión renal** en todas las situaciones con **disminución grave del volumen circulante efectivo** causado por:

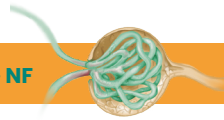
- **Pérdidas reales** (deshidratación, hemorragia, quemaduras, diarrea, diuréticos, etc.).
- **Redistribución** con disminución del volumen circulante efectivo (hepatopatías, síndrome nefrótico [SN], malnutrición, peritonitis, etc.).
- **Disminución del gasto cardíaco** (ICC, IAM, arritmias, etc.).
- **Vasodilatación sistémica grave** (*shock* séptico, anafilaxia, etc.).

La etiopatogenia del FRA en la insuficiencia cardíaca congestiva se ha relacionado tradicionalmente con la hipoperfusión por bajo gasto, pero hoy en día se sabe que además hay un componente importante de caída del FG causado por la llamada “**nefropatía congestiva**”, en la que se produce una compresión extrarrenal provocada por el aumento de la presión venosa central y de la presión intraabdominal.

■ Fisiopatología

Ante una disminución de la perfusión glomerular se activa el SRAA con los siguientes efectos:

- **Aumento de angiotensina II.** Vasoconstruye la arteriola eferente e induce un aumento de la reabsorción proximal de solutos, incluyendo Na^+ , K^+ , Cl^- , bicarbonato, agua y urea. Esto explica el mayor aumento de urea plasmática respecto al aumento de creatinina, con un cociente $\text{Urea}_p/\text{Cr}_p > 40$ (en otros tipos de FRA hay una elevación proporcional de urea y de creatinina plasmáticas).
- **Aumento de aldosterona.** Estimula la reabsorción distal de Na^+ , contribuyendo a un Na^+ en orina bajo. Son datos típicos de la orina del FRA prerrenal un Na^+ en orina menor de 20-25 mEq/L y una excreción fraccional de Na^+ en orina menor del 1%. Es importante tener en cuenta que, si el paciente recibe tratamiento diurético, el sodio en orina no será valorable.
- **Aumento de ADH.** Retiene agua libre a nivel del túbulo colector. Esto tiene como consecuencia un volumen de diuresis bajo (oliguria) y una orina concentrada muy rica en urea: osmolaridad urinaria mayor que la plasmática y concentración de urea en orina muy superior a la concentración de urea en el plasma. Además, el bajo volumen de diuresis favorece la precipitación de la proteína Tamm-Horsfall, dando lugar a cilindros hialinos.



■ Clínica, diagnóstico y manejo

El FRA prerrenal debe sospecharse en cualquier paciente que presente elevación de los productos nitrogenados en sangre y clínica de hipovolemia, ya sea real o por “bajo volumen efectivo”.

En situaciones de hipoperfusión renal ciertos fármacos pueden precipitar o empeorar el FRA al interferir con los mecanismos de autorregulación como pueden ser:

- IECA o ARA-II: inhiben angiotensina II, impidiendo la vasoconstricción de la arteriola eferente.
- AINE: inhiben las prostaglandinas, lo que produce vasoconstricción renal a todos los niveles.

Recuerda

- En un FRA con hipoperfusión renal transitoria se deben suspender temporalmente los bloqueantes del sistema RAA.

El **diagnóstico** de un **FRA prerrenal** se hace según los **parámetros** de la **Tabla 4.1**.

	FRA PRERRENAL	FRA PARENQUIMATOSO
Osmolaridad _o (mOsm/L)	> 450-500	< 350
Na ⁺ _o (mEq/L)	< 20	> 40
Excreción fraccional Na ⁺ (EFNa ⁺) (%)	< 1	> 1
Urea _o /urea _p	> 8	< 3
Urea _p /Cr _p	> 40	< 40
Volumen urinario	Oliguria	Variable
Sedimento urinario	Cilindros hialinos	Cilindros granulosos
Índice de fracaso renal (IFR)	< 1	> 1
BUN (nitrógeno ureico)/Cr	> 20	< 20

$EFNa = (Na_o \times Cr_p) / (Cr_o \times Na_p) \times 100$
 $IFR = (Na_o \times Cr_p) / Cr_o$

Tabla 4.1. Diagnóstico diferencial entre FRA prerrenal y parenquimatoso
 ► MIR 18-19, 137; MIR 17-18, 128; MIR 12-13, 119.

El FRA prerrenal se caracteriza por una recuperación muy rápida del FG tras la reperfusión renal, por lo que el **tratamiento** se basará en evitar nefrotóxicos, suspender temporalmente fármacos que interfieren con la autorregulación renal (IECA, ARA-II) y en la restitución de la volemia:

- **Pacientes con depleción de volumen global:** administración de cristaloides, en la mayoría de los casos suero fisiológico al 0,9%. La administración de gran cantidad de suero fisiológico (como puede ser en resucitación de *shock* hipovolémico) puede producir acidosis metabólica hiperclorémica (véase el tema 2), por lo que en ocasiones se utilizan otras soluciones balanceadas con menor concentración de cloro.
- **Pacientes con aumento de volumen extracelular (VEC)** pero con descenso de volumen circulante efectivo (SN, ICC, cirrosis, etc.): tratamiento diurético con furosemida + tratamiento etiológico específico.

4.5. Insuficiencia renal aguda parenquimatosa

■ Etiología

La insuficiencia renal aguda parenquimatosa, renal o intrínseca, se caracteriza por la NTA, es decir, **lesión/muerte de las células tubulares**, que puede ir acompañada de afectación de otras estructuras renales. La NTA es la vía final común de diversas agresiones renales.

Su etiología es muy diversa:

- **Lesión directa del túbulo:**
 - Isquémica. Por hipoperfusión renal mantenida. Es consecuencia de cualquier tipo de FRA prerrenal mantenido en el tiempo.
 - Tóxica. Puede deberse a tóxicos endógenos o exógenos:
 - › Endógenos: hemoglobina (por ejemplo, hemólisis grave), bilirrubina (colestasis, por ejemplo), mioglobina (como puede ser la rabdomiólisis con elevación de CPK), paraproteína (tal es el caso del mieloma múltiple).
 - › Exógenos: habitualmente son secundarios a fármacos, como contrastes yodados, antibióticos, (aminoglucósidos, glucopéptidos, cefalosporinas, polimixinas...), AINES ► MIR 15-16, 111, anestésicos fluorados, antineoplásicos, etc.

Se puede llegar a ver obstrucción intratubular: por ácido úrico, proteínas de Bence-Jones o fármacos (indinavir, sulfonamidas...).

- **Lesión indirecta del túbulo.** Secundaria a otras lesiones parenquimatosas con afectación glomerular (GN primarias y secundarias), vascular (vasculitis, ateroembolismo, etc.) o tubulointestinal (nefropatías intersticiales).

■ Fisiopatología

La necrosis celular tóxica o isquémica produce el desprendimiento de las células tubulares que caen hacia el interior de la luz. Los tóxicos suelen dañar predominantemente al túbulo proximal (por ejemplo, los aminoglucósidos, AINE, etc.). Los detritus celulares obstruyen la luz, formando los cilindros granulosos típicos de esta entidad y aumentando la presión intraluminal de modo retrógrado hasta la cápsula de Bowman.

Desde el punto de vista histológico, la NTA isquémica se caracteriza por áreas tubulares necróticas que alternan con áreas sanas, túbulos dilatados con células tubulares muertas desprendidas a la luz tubular y edema intersticial (**Figura 4.1**). En fase de recuperación se verán áreas de regeneración de células tubulares.

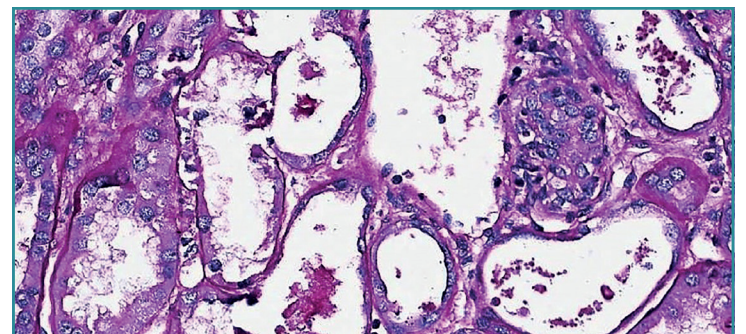


Figura 4.1. NTA grave (cortesía del Dr. Díaz Crespo).

Clínica, diagnóstico y manejo

Ante la sospecha de **FRA parenquimatoso** es fundamental realizar una **ecografía renal**. Los hallazgos de la imagen permitirán hacer un diagnóstico diferencial con ERC y FRA obstructivo en la mayoría de los casos.

En el FRA los riñones tienen un tamaño conservado, buena diferenciación corticomedular y suelen mostrar aumento de la ecogenicidad. En la ERC en general los riñones estarán disminuidos de tamaño, tendrán mala diferenciación corticomedular y escaso grosor cortical (**Figura 4.2**)

► MIR 21-22, 148.

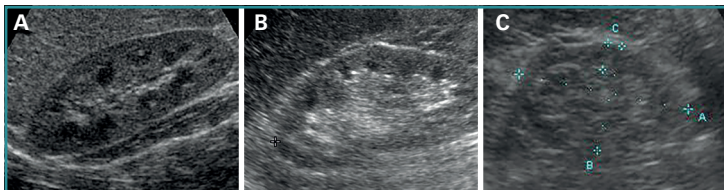


Figura 4.2. (A) Riñón sano; (B) FRA parenquimatoso; (C) ERC.

En un FRA parenquimatoso con hipoperfusión renal mantenida, aunque se pongan en marcha los mismos mecanismos de defensa que en un FRA prerrenal, estos no funcionarán adecuadamente porque las células tubulares estarán muertas y no responderán a estímulos hormonales. El diagnóstico de una NTA se realiza con los criterios que aparecen en la **Tabla 4.1**.

Recuerda

- En FRA prerrenal, la orina está concentrada en todo ($\text{Osm}_o > 500 \text{ mOsm/kg}$) menos en sodio ($\text{Na}_o < 20 \text{ mEq/L}$).

Clásicamente, dentro de la NTA se distinguen **tres fases o estadios**:

1. **Fase inicial o de instauración.** Comprende el período entre el inicio de la lesión renal (tóxica o isquémica) y la lesión tubular establecida con muerte de células tubulares. Si la lesión es grave, cursa con oligoanuria.
2. **Fase de mantenimiento.** Comprende hasta la restauración de la diuresis. Es la fase más grave, debido al deterioro del FG. Pueden aparecer complicaciones como clínica urémica, acidosis metabólica, hiperpotasemia o sobrecarga de volumen de difícil control que impliquen riesgo vital para el paciente y condicionen necesidad de diálisis. La diuresis en esta fase puede ser variable.
3. **Fase de resolución.** Período de poliuria "ineficaz" hasta que se recupera la función renal y la capacidad de concentración de la diuresis. En este momento, la orina todavía no es capaz de eliminar suficientes productos nitrogenados ni sustancias tóxicas y el túbulo todavía no maneja bien el agua, el sodio y el resto de los iones.

La recuperación de la NTA requiere que las células tubulares dañadas se sustituyan por otras nuevas por mitosis de las células supervivientes, restaurando la integridad del epitelio tubular. La duración media de la NTA es de 12-15 días y puede resolverse en menos de 30 días si se corrige la causa, pero en ocasiones la recuperación de la capacidad de concentración de la orina puede tardar hasta 6-8 semanas.

El manejo de los pacientes con NTA incluye: retirada de posibles nefrotóxicos (como en cualquier FRA), manejo de las complicaciones analíticas

(alteraciones iónicas, de equilibrio ácido-base, etc.), manejo del volumen (sueroterapia frente a diuréticos en función del estado de hidratación del paciente) y tratamiento etiológico específico.

En caso de no conseguir un adecuado manejo de forma conservadora, puede ser necesario indicar hemodiálisis urgente (**Tabla 4.2**), por ejemplo, en la intoxicación por litio o alcoholes ► MIR 16-17, 185-PQ. El estudio se completa con la búsqueda del proceso subyacente, siendo en algunos casos necesario realizar una biopsia renal.

En pacientes con $\text{FG} < 30 \text{ mL/min}$ y/o macroalbuminuria se recomienda prevenir la nefrotoxicidad por contraste con hidratación (SF 0,9%) y utilizar contrastes yodados con menor osmolaridad (menos tóxicos). También se han utilizado bicarbonato y N-acetilcisteína para prevenir la nefrotoxicidad por contraste, pero el grado de evidencia es muy bajo.

DIÁLISIS URGENTE

- Disnea secundaria a sobrecarga de volumen refractaria a diuréticos (edema agudo de pulmón)
- Hiperpotasemia grave que no ha respondido a tratamiento médico
- Acidosis metabólica grave que no ha respondido a tratamiento médico
- Situaciones clínicas graves secundarias a la uremia: encefalopatía, pericarditis urémica...
- Intoxicaciones agudas (litio, metanol, etilenglicol)

Tabla 4.2. Indicaciones de diálisis urgente.

4.6. Insuficiencia renal aguda postrenal

Etiología

Se produce cuando hay una obstrucción de la vía urinaria, lo que provoca un aumento en la presión de orina de modo ascendente.

Es causa del 10-15% de los casos de FRA en la comunidad.

La **uropatía obstructiva** (UPO) puede ser **infravesical** (hiperplasia benigna de próstata [HBP], adenocarcinoma prostático), o **supravesical** por compresión extrínseca (neoplasias digestivas y ginecológicas, fibrosis retroperitoneal...), o intrínseca/endoluminal (litiasis, coágulos, tumores urológicos...). En los niños es fundamental descartar reflujo vesicoureteral.

Clínica, diagnóstico y manejo

El volumen de diuresis es muy variable. Puede haber anuria, si la obstrucción es completa, o fluctuaciones amplias interdiarias de la diuresis cuando es incompleta. También pueden cursar un ritmo de diuresis conservado por rebosamiento. La clínica de prostatismo debe hacer sospechar una UPO infravesical. Es frecuente que haya una fase de poliuria cuando se produce la desobstrucción.

El diagnóstico de la UPO se realiza mediante exploración física (descartar globo vesical y tacto rectal cuando se sospecha HBP o adenocarcinoma de próstata). Si el diagnóstico de sospecha es una UPO supravesical, será preciso realizar una ecografía renal, donde se verá dilatación de la vía urinaria (**Figura 4.3**).

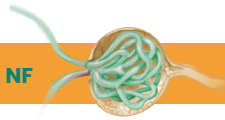


Figura 4.3. Uropatía obstructiva. Dilatación de la pelvis renal.

El tratamiento consiste en solventar la obstrucción: colocar sondaje vesical en UPO infravesical o derivación de la vía urinaria con colocación de nefrostomía percutánea o catéter doble J en UPO supravesical.

En ambos casos hay que realizar manejo de la poliuria posobstructiva con sueroterapia y tratamiento etiológico específico.

Recuerda

- La causa más frecuente de FRA en varones mayores de 60 años es el FRA prerrenal, pero siempre hay que sospechar un FRA obstructivo si tienen HBP o adenocarcinoma de próstata.

4.7. Diagnóstico diferencial del FRA

El diagnóstico diferencial y el tratamiento del FRA se resumen en la Figura 4.4.

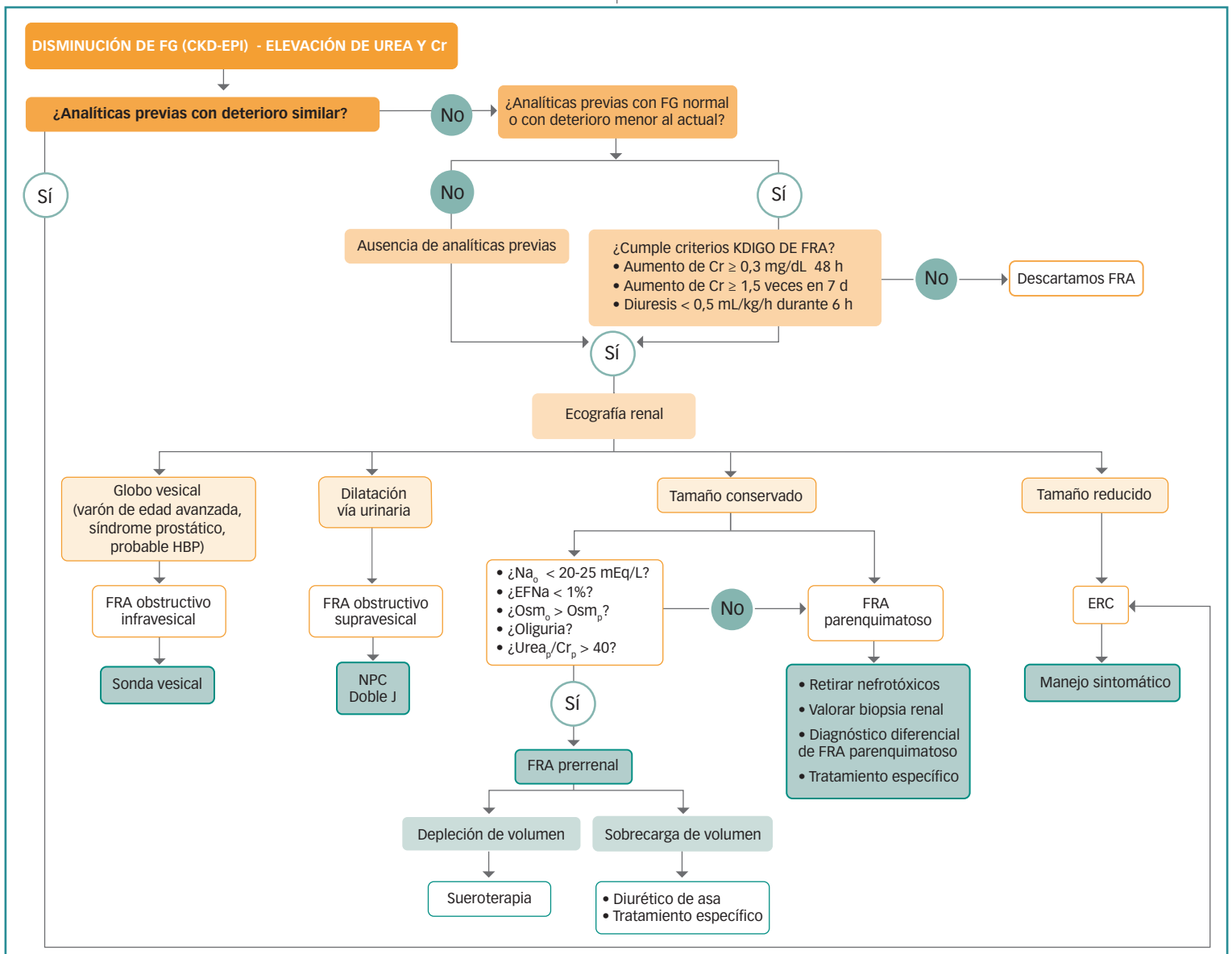


Figura 4.4. Algoritmo de diagnóstico y manejo del FRA.

El diagnóstico diferencial entre FRA y ERC se resume en la **Tabla 4.3**.

	AGUDO	CRÓNICO
Reversibilidad	Potencialmente reversible	Irreversible
Tolerancia clínica a anemia y acidosis	Mala	Buena
PTH	Normal o discretamente elevada	Muy elevada
Ecografía	Tamaño renal: normal o aumentado (> 11-12 cm) Buena diferenciación corticomedular	Tamaño renal: disminuido (< 10 cm), excepto: nefropatía diabética, amiloidosis, poliquistosis del adulto y otras enfermedades infiltrativas y de depósito Mala diferenciación corticomedular
Causa de mortalidad	Infecciosa	Cardiovascular

Tabla 4.3. Diagnóstico diferencial de FRA frente a ERC **MIR 21-22, 148**.

Recomenda

- La ecografía permite valorar de forma sencilla el tamaño renal, la diferenciación corticomedular y la presencia de dilatación de la vía urinaria.

Casos clínicos

Varón de 75 años, con antecedentes de DM, HTA y cardiopatía isquémica revascularizada, con FEVI 30%. Acude a Urgencias por aumento de disnea habitual en los últimos días, ortopnea de 3 almohadas y disnea paroxística nocturna, acompañado de edemas progresivos en la última semana en miembros inferiores, con fovea hasta rodilla. En la exploración física llaman la atención la presencia de crepitantes bibasales. Hace 15 días su analítica de acuerdo con su médico de Atención Primaria no presentaba alteraciones. Se realiza analítica de sangre, que muestra: Hb 14 g/dL, leucocitos 5.000 (fórmula leucocitaria normal), Cr 4,2 mg/dL, urea 184 mg/dL, Na 135 mEq/L, K 4,9 mEq/L. En analítica de orina llama la atención: Na 14 mEq/L, EFNa 0,7% y cilindros hialinos. Sin hematuria ni proteinuria. Señale cuál de las siguientes es la respuesta correcta:

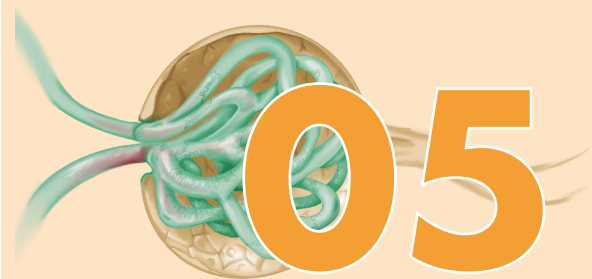
- El tratamiento consiste en la administración de suero salino.
- Se trata de un fracaso renal agudo prerrenal en contexto de descompensación de insuficiencia cardíaca congestiva.
- En este caso la presencia de cilindros hialinos orienta a un probable síndrome nefrítico.
- La presencia de sodio en orina tan elevado orienta a fracaso renal de tipo parenquimatoso.

RC: 2

Señale cuál de los siguientes índices urinarios no se corresponde con un FRA parenquimatoso:

- Urea orina/urea plasmática = 11.
- Na orina = 130 mmol/L.
- Osm urinaria = 250 mOsm/kg.
- EFNa = 4%.

RC: 1



Enfermedad renal crónica

Orientación MIR

Se debe conocer la clasificación de la ERC y los principales factores de progresión. Es importante conocer las principales alteraciones clínicas y analíticas asociadas a la ERC prestando especial atención a las alteraciones del metabolismo óseo mineral y al manejo de la anemia. Recuerda los fármacos inmunosupresores y las principales complicaciones del trasplante renal.

Preguntas MIR

- ▶ MIR 23-24, 26-FS
- ▶ MIR 21-22, 149; MIR 21-22, 194-CD; MIR 21-22, 195
- ▶ MIR 19-20, 112
- ▶ MIR 18-19, 140; MIR 18-19, 229
- ▶ MIR 17-18, 129
- ▶ MIR 16-17, 137; MIR 16-17, 139
- ▶ MIR 15-16, 115
- ▶ MIR 14-15, 102; MIR 14-15, 105
- ▶ MIR 13-14, 44-CD; MIR 13-14, 128; MIR 13-14, 129-UR
- ▶ MIR 12-13, 58-ED; MIR 12-13, 120

Conceptos clave

- Las alteraciones estructurales y funcionales de los riñones, mantenidas durante más de tres meses y con implicaciones para la salud se consideran ERC.
- La causa más frecuente de ERC es la diabetes *mellitus*.
- La proteinuria es el principal factor de progresión de la ERC, se trata con bloqueantes de eje RAA e iSGLT2 que disminuyen la presión glomerular, la hiperfiltración y, por tanto, la proteinuria.
- En la ERC, la PTH y el P están elevados, mientras el calcio y la vitamina D están descendidos.
- La anemia de la ERC es multifactorial. Para tratarla se deben reponer primero hierro y vitaminas, y tras ello valorar inicio de eritropoyetina. El objetivo de este tratamiento es una Hb 10-12 g/dL.
- La sintomatología urémica, la acidosis metabólica, la hiperpota-semia y la sobrecarga de volumen aparecen en estadios avanzados de ERC, y si no se manejan correctamente con tratamiento conservador, son motivo de inicio de terapia renal sustitutiva (diálisis, trasplante).
- El tratamiento estándar de inmunosupresión de mantenimiento del trasplante renal incluye prednisona + tacrolimus + micofenolato.

5.1. Definición

La **enfermedad renal crónica** (ERC) se define como **alteraciones irreversibles** en la **estructura o función renal** con implicaciones para la salud y presentes durante más de 3 meses ► **MIR 13-14, 128**.

Esto incluiría a cualquier paciente con deterioro del FG por debajo de 60 mL/min (G3a-G5, implica insuficiencia renal), pero también cualquier otro **marcador** de lesión o **daño renal** como pueden ser:

- Alteraciones del sedimento (albuminuria > 30 mg/día o proteinuria mayor a 150 mg/día confirmadas al menos en dos determinaciones, hematuria glomerular o leucocituria persistentes).
- Alteraciones hidroelectrolíticas mantenidas en relación con disfunción tubular.
- Alteraciones del parénquima renal detectadas en una biopsia renal.
- Anomalías estructurales detectadas por técnicas de imagen (por ejemplo, poliquistosis, litiasis coraliforme, hidronefrosis, etc.).
- Historia previa de un trasplante renal.

5.2. Clasificación

La ERC se clasifica en función de la **causa**, la caída del filtrado glomerular o **grado** (G1-G5) y de la **albuminuria** (A1-A3). La **Tabla 5.1** muestra los grados de ERC y la albuminuria, así como el riesgo de progresión según las guías KDIGO.

Tanto la disminución del FG como el aumento de la albuminuria incrementan el riesgo cardiovascular del paciente y predicen mayor progresión de la enfermedad renal. La albuminuria, que aparece tanto por defecto inicial en la barrera de filtración como por aumento de la presión en los capilares glomerulares (hiperfiltración), es el principal factor de progresión de la ERC ► **MIR 16-17, 137; MIR 16-17, 139; MIR 14-15, 102**.

KDIGO FILTRADO GLOMERULAR CATEGORÍAS, DESCRIPCIÓN Y RANGOS (mL/min/1,73 m²)			ALBUMINURIA (mg/g) CATEGORÍAS, DESCRIPCIÓN Y RANGOS		
			A1	A2	A3
			Normal a ligeramente elevada	Moderadamente elevada	Gravemente elevada
			< 30 mg/g	30-299 mg/g	> 300 mg/g
G1	Normal o elevado	≥ 90			
G2	Ligeramente disminuido	60-89			
G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45-59			
G3b	Moderada a gravemente disminuido	30-44			
G4	Gravemente disminuido	15-29			
G5	Fallo renal	< 15			

Tabla 5.1. Clasificación de la ERC según el filtrado glomerular y la albuminuria (estimada por CAC en mg/g) mostrando el riesgo de progresión de la ERC (**verde**: riesgo bajo; **amarillo**: riesgo moderadamente elevado; **naranja**: alto riesgo; **rojo**: riesgo muy alto) ► **MIR 21-22, 149; MIR 21-22, 195; MIR 19-20, 112**.

Recomenda

- Cuando existe aumento de la presión intraglomerular, aparece hiperfiltración y con ello proteinuria. La proteinuria es el principal factor de progresión de la ERC independientemente de su etiología.

5.3. Etiología

La ERC ha aumentado su prevalencia exponencialmente en las últimas décadas. Se estima que en el año 2040 podría llegar a ser la cuarta causa de muerte a nivel mundial. Por este motivo se recomienda el **screening** de ERC en población de riesgo (edad avanzada, diabetes, hipertensión, obesidad...) mediante fórmulas de FGe (véase el tema 1 de este manual) y el CAC.

La **causa más frecuente** de ERC a nivel mundial es la **nefropatía diabética** (20-25%), seguida de la **ERC de origen vascular** (15-20%) y de las **glomerulonefritis** (10-15%). Otras causas menos frecuentes son las nefropatías tubulointersticiales (8-10%) y la poliquistosis autosómica dominante del adulto (5-8%). Hay un porcentaje importante de ERC de etiología no filiada, habitualmente en relación con un diagnóstico tardío (20-25%).

5.4. Clínica

La **Tabla 5.2** recoge las alteraciones más frecuentes asociadas a ERC que se desarrollarán después.

GRADO ERC	APARICIÓN PROGRESIVA DE ALTERACIONES CLÍNICAS Y ANALÍTICAS
G2	• Descenso de klotho • Aumento de FGF 23
G3	• Aumento PTH • Descenso de VitD • Nicturia (en nefropatías tubulointersticiales)
G4	• Hiperfosforemia (prurito) • Hipocalcemia • Anemia (astenia) • Acidosis metabólica
G5	• Sobrecarga de volumen • Uremia (náuseas, vómitos, estreñimiento, etc.) • Hiperpotasemia

Tabla 5.2. Alteraciones más frecuentes asociadas a ERC (el momento de aparición varía según la etiología y la morbilidad de cada paciente) ► **MIR 17-18, 129**.

Alteraciones endocrinas

Alteraciones del metabolismo mineral

La ERC altera la regulación de calcio, fósforo y vitamina D, con aparición de hiperparatiroidismo secundario (elevación de PTH), enfermedad metabólica ósea y calcificaciones vasculares, que incrementan la mortalidad cardiovascular de estos pacientes, tal como refleja la **Figura 5.1**.

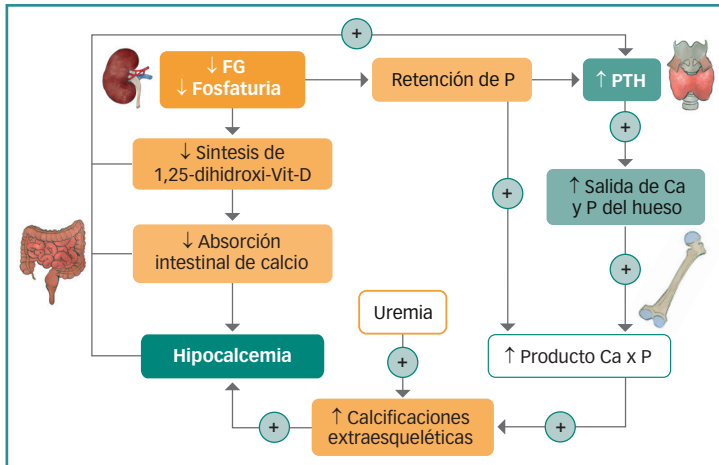
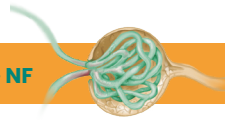


Figura 5.1. Fisiopatología del metabolismo calcio (Ca)-fósforo (P) en la ERC.

Por una parte, existe **hipovitaminosis D**, debida a una disminución de la absorción intestinal de vitamina D (por el estado inflamatorio crónico de la ERC) y al descenso en la última hidroxilación de la vitamina D en el riñón. Esto provoca menor absorción intestinal de calcio, siendo frecuente la **hipocalcemia** o calcio en límite bajo de la normalidad, y menor incorporación de calcio y fósforo a los huesos con aumento de la hormona paratiroidea (PTH). Por otra parte, **con la disminución del FG existe una reducción de la fosfatúria**, con tendencia a retener fósforo.

El hiperparatiroidismo secundario consiste en una elevación precoz y mantenida de la PTH cuyo objetivo es disminuir la reabsorción tubular de fósforo, **consiguiendo mantener niveles séricos normales de dicha molécula hasta estadios avanzados de ERC**. Sus consecuencias son el aumento de la destrucción ósea (la PTH trata de sacar calcio de las reservas o de la absorción intestinal), y el mal funcionamiento de otros sistemas, como empeoramiento de la anemia, ya que la PTH es una toxina urémica.

Estudios más recientes han observado también **una elevación precoz y progresiva de FGF23**, molécula de acción fosfatúrica que disminuye la síntesis de vitamina D activa y empeora el hiperparatiroidismo secundario y la anemia. Además, el FGF23 aumenta el riesgo cardiovascular y puede acelerar la progresión de la enfermedad renal.

Por último, en ERC se observa **una disminución de la expresión del correceptor α -klotho**, una proteína transmembrana, parte del complejo receptor de FGF23, que se ha asociado con múltiples **efectos beneficiosos** entre los que destacan: la disminución del estrés oxidativo y la inflamación; el aumento de sensibilidad a la insulina; la protección frente a la calcificación vascular y eventos cardiovasculares; así como la protección frente al envejecimiento. La principal fuente de klotho son las células del túbulo contorneado proximal y su síntesis disminuye según avanza la ERC.

Las **consecuencias** de estas alteraciones hormonales son:

- **Musculoesqueléticas:** dolor y fracturas óseas y tendinosas. Existen diferentes tipos de lesiones óseas dependiendo del tipo de remodelado óseo predominante, del volumen óseo y de la mineralización:
 - **Osteitis fibrosa.** Enfermedad ósea de elevado remodelado, típicamente asociada al hiperparatiroidismo secundario. Se acompaña de cifras elevadas de PTH, con muchas zonas de resorción ósea, remodelado anormal y fibrosis. Por ejemplo, vértebras en "jersey de rugby", tumores pardos en metáfisis de huesos largos, o reabsorción ósea de las falanges distales en los dedos de las manos.

- **Osteomalacia.** Defecto en la mineralización. Asociada a la deficiencia de vitamina D y a otros factores como la toxicidad por aluminio en pacientes en diálisis.
- **Enfermedad ósea mixta urémica.** Asociación de elevado remodelado y defecto en la mineralización.
- **Enfermedad ósea adinámica.** Bajo remodelado óseo sin defecto de mineralización. Asociada a cifras anormalmente bajas de PTH y elevadas de calcio. Más frecuente en pacientes ancianos y diabéticos **MIR 18-19, 229**.
- En todos estos casos puede existir, además, osteoporosis: disminución del volumen óseo.

- **Calcificaciones cardiovasculares o de otros tejidos blandos.** Debe entenderse la enfermedad mineral ósea de la ERC como una enfermedad sistémica que afecta a tejidos blandos, sobre todo vasos sanguíneos, válvulas cardíacas y piel (**Figura 5.2**). La uremia favorece la aparición de calcificaciones vasculares, habitualmente en estadio 5 de ERC y aumentan la mortalidad cardiovascular de estos pacientes.

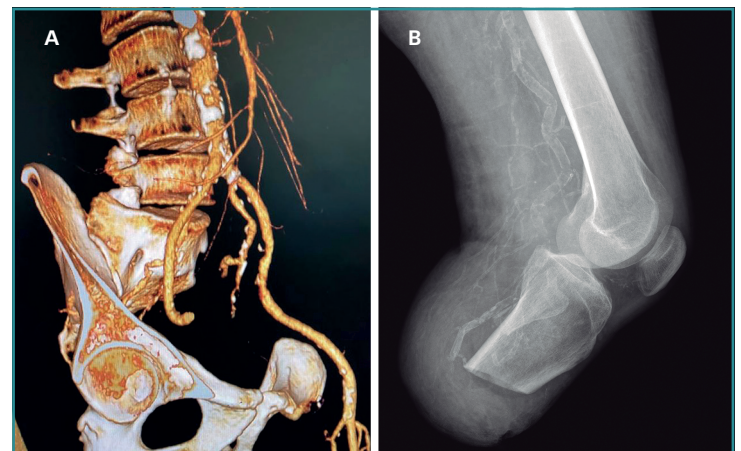


Figura 5.2. Imágenes de calcificaciones arteriales. (A) Reconstrucción tridimensional del eje aortoiliaco en valoración pretrasplante de paciente diabético. (B) Imagen de arteria poplítea calcificada.

En un bajo porcentaje de pacientes puede desarrollarse una arteriopatía urémica calcémica, conocida como calcifilaxis, con extensas calcificaciones de piel, músculo y tejido celular subcutáneo, y una elevada mortalidad relacionada con ulceraciones de la piel con mala respuesta a tratamiento antibiótico. Clínicamente son lesiones muy dolorosas.

El **tratamiento** de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral incluye:

- **Restricción del consumo de fósforo** en la dieta y quelantes de fósforo con las comidas cuando lo primero no sea suficiente. Se prefieren los quelantes no cálcicos a los que llevan calcio en el principio activo.
- **Reposición de calcio y vitamina D** cuando sea necesario y siempre que las cifras de fósforo se consigan mantener por debajo de 5-5,5 mg/dL.
- En el hiperparatiroidismo grave que no se controla con las medidas previas se utilizan moléculas que evitan la producción de PTH por la glándula paratiroidea: análogos de la vitamina D (como el paricalcitol) y **calcimiméticos**, que se unen al receptor de calcio estimulador de PTH bloqueándolo (cinacalcet o etecalcetide).
- Como última opción terapéutica en casos de persistencia de PTH elevada que asocia hipercalcemia o hiperfosforemia, a pesar de todas las medidas médicas mencionadas, puede realizarse **paratiroidectomía**, sobre todo en aquellos casos en los que se demuestra que la glándula paratiroidea ha desarrollado autonomía para secreción elevada de PTH sin estímulos (hiperparatiroidismo terciario).

Otras alteraciones hormonales

Además de las alteraciones debidas al metabolismo mineral, podemos encontrar las siguientes alteraciones hormonales:

- **Crecimiento.** La uremia impide la correcta utilización de las hormonas, ya que asocia un déficit de las proteínas transportadoras habituales. En niños condiciona un **enlentecimiento del crecimiento y disminución de la talla**. En adultos es frecuente observar alteraciones del ritmo sueño-vigilia o modificación del carácter.
- **Hormonas sexuales.** Alteraciones que conducen a la esterilidad por amenorrea y disfunción eréctil.
- **Alteraciones tiroideas.** Disminuye la conversión periférica de T4 a T3.
- **Empeoramiento del control de la glucemia** en pacientes diabéticos por aumento de la resistencia periférica a la insulina y paralelamente descenso de su eliminación renal con mayor riesgo de hipoglucemias

► MIR 12-13, 58-ED.

Alteraciones hematológicas

Entre las alteraciones hematológicas destacan las que se exponen a continuación.

Anemia

La anemia es un dato constante en la ERC, con muy pocas excepciones, como la enfermedad poliquística del adulto. Habitualmente se trata de una anemia normocítica normocrómica, aunque en algunos casos puede ser microcítica hipocrómica, y sus principales **causas** son:

- **Déficit de eritropoyetina (EPO)** por disminución de la producción renal, y disminución de su acción en relación con inflamación sistémica o alteraciones del metabolismo óseo mineral (la PTH es una toxina urémica y bloquea los receptores de EPO).
- **Déficit absoluto de hierro** (disminución de la absorción intestinal), descenso de las proteínas transportadoras y mala utilización periférica del mismo. Todo ello se relaciona con la inflamación asociada a la uremia. El aumento de hepcidina y la disfunción de la ferroportina dificultan la salida del hierro del enterocito y de los macrófagos disminuyendo la absorción y la reutilización del hierro respectivamente
- **Déficit de ácido fólico, vitamina B₁₂**, así como de otros cofactores de la eritropoyesis.

En todo paciente con anemia y ERC se debe hacer un estudio completo de las causas que la provocan. Se debe reponer, en primer lugar, el déficit de hierro, indicado cuando IST < 20% y/o ferritina < 100 ng/mL. En pacientes en los que se desea minimizar el uso de eritropoyetina se administrará hierro ante IST < 25% y/o ferritina < 200 ng/mL. El objetivo será mantener niveles de IST en torno a 30% y ferritina 200-500 ng/mL.

También se suplementará el déficit de vitamina B₁₂ y ácido fólico, frecuente en estos pacientes. Si tras la correcta reposición de hierro y vitaminas, la hemoglobina (Hb) continúa por debajo de 10 g/dL, existe indicación de tratamiento con eritropoyetina subcutánea o intravenosa, con un objetivo de Hb de 10-12 g/dL, rango en el que los pacientes están asintomáticos y tienen menos riesgo de efectos adversos de la EPO: hipertensión arterial, accidente cerebrovascular o aumento de la angiogénesis ► MIR 12-13, 120.

Como alternativa a la EPO se han comercializado los inhibidores de la prolilhidroxilasa, una nueva familia de fármacos para el tratamiento de la anemia en ERC, capaces de prolongar la vida media del factor inducible de la hipoxia (HIF) y favorecer la síntesis endógena de eritropoyetina en las células hepáticas.

Alteraciones de la coagulación

Se asocia disfunción plaquetaria (trombopatía urémica) y endotelial. Si hay alteraciones significativas de la coagulación se deben descartar otras causas concomitantes.

Retención hidrosalina y alteraciones cardiovasculares

La causa más frecuente de muerte en ERC es la cardiovascular. Existe una tendencia crónica a la retención de sodio y agua que, junto con las **calcificaciones cardiovasculares** y la **arterioesclerosis** llevan a **hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca**. En la ecocardiografía es frecuente encontrar hipertrofia ventricular izquierda con **disfunción diastólica**. Son también habituales la **enfermedad coronaria y vascular periférica** en relación con todo lo mencionado previamente. El descenso de klotho y el ascenso de FGF23 se relacionan de forma directa con el riesgo cardiovascular y las calcificaciones vasculares.

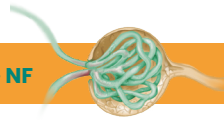
Para el tratamiento de estas complicaciones es esencial la **restricción de la ingesta de sodio (< 2 g/día)**, el **uso de diuréticos** para el control de la volemia y el empleo de **otros antihipertensivos** según las cifras de PA.

Los antihipertensivos de elección en todo paciente con proteinuria son los **bloqueantes del SRAA**: enlentecen la progresión y pueden usarse hasta estadios finales, siempre vigilando el riesgo de hiperpotasemia y suspendiéndolos en situaciones de hipoperfusión renal transitoria o hiperpotasemia mal controlada ► MIR 13-14, 44-CD. **Control del resto de factores de RCV**, incluyendo el tratamiento de la hiperuricemia sintomática que se correlaciona con el mal control de PA y la progresión de la ERC.

La relación de corazón y riñones es tan estrecha que se ha definido el síndrome cardiorrenal como la disfunción aguda o crónica de un órgano que puede dar lugar a la disfunción aguda o crónica del otro. Por ejemplo, en una ERC el mal control de la anemia puede empeorar la insuficiencia cardíaca ► MIR 21-22, 194-CD o la insuficiencia cardíaca puede precipitar insuficiencia renal prerrenal y nefropatía congestiva. Existen 5 tipos de síndrome cardiorrenal (**Tabla 5.3**):

TIPO	CARACTERÍSTICAS
I	Deterioro AGUDO de la Fx cardíaca con daño y/o disfunción renal AGUDA
II	Anomalías CRÓNICAS de la Fx cardíaca que conducen a disfunción renal CRÓNICA
III	Deterioro AGUDO de la Fx renal que conduce a deterioro AGUDO de la Fx cardíaca
IV	Anomalías CRÓNICAS de la Fx renal que conducen a enfermedad cardíaca
V	Condiciones sistémicas que causan simultáneamente disfunción cardíaca y renal

Tabla 5.3. Tipos de síndromes cardiorrenales.



Recuerda

- El síndrome cardiorrenal es un desorden fisiopatológico que afecta al corazón y riñón, en el que la disfunción de un órgano induce a la disfunción del otro, ya sea de forma crónica o aguda.

Alteraciones digestivas

Son característicos el **mal sabor de boca**, el feto urémico (mal olor secundario de la degradación de la urea en saliva), la anorexia (alteración urémica que mejora muy rápido con la hemodiálisis), **las náuseas, los vómitos y el estreñimiento** por enlentecimiento del tránsito intestinal. Además, la uremia disminuye la capacidad de absorción de nutrientes y se ha observado que existe mayor tendencia a úlcera péptica y al sangrado digestivo.

Alteraciones neurológicas

Existe **disfunción del sistema nervioso periférico** (como mononeuropatía o polineuropatía, frecuente el síndrome de piernas inquietas), pero también del central, sobre todo para cifras muy elevadas de urea: disminución del nivel de consciencia que puede llevar a crisis epilépticas y coma. Estas complicaciones son cada vez menos frecuentes por el inicio precoz de diálisis.

Alteraciones cutáneas

La **coloración** característica es **cetrina** (por anemia y retención de urocromos); muy frecuentemente los pacientes refieren **prurito** (secundario a hiperfosforemia, acumulación de toxinas urémicas como la PTH y calcificaciones subcutáneas) y si las cifras de urea son muy altas, se podría ver la escarcha urémica (polvo fino resultante tras la evaporación de un sudor con alta urea). En casos de prurito moderado-grave en pacientes en hemodiálisis se puede recurrir al uso de difelicefalina i.v., un agonista de los receptores opioides kappa que actúa a nivel periférico.

Alteraciones nutricionales

Actualmente, el sobrepeso es el índice de masa corporal más frecuente en los pacientes estables con ERC; sin embargo, debido al estado inflamatorio crónico, la mayoría están malnutridos con aumento de masa grasa y descenso de masa magra, lo que lleva a otras complicaciones, como la predisposición a infecciones y el enlentecimiento de la cicatrización de las heridas.

No existen datos que apoyen la restricción proteica en estadios I, II y III, se recomienda una dieta rica en vegetales y evitando la ingesta excesiva de carne roja y grasas saturadas. En estadios avanzados (IV, V) o en casos de proteinuria nefrótica la restricción proteica debe ser individualizada, 0,6-0,8 g/kg/día en pacientes sin factores de riesgo de desnutrición y en torno a 1-1,2 g/kg/día en pacientes añosos o con riesgo de desnutrición. Si el paciente ya está en diálisis la dieta debe ser normo o ligeramente hiperproteica.

Respuesta inmunitaria

La ERC origina **inmunodeficiencia funcional**, con lo que se considera a estos pacientes inmunodeprimidos y, por ello, se incluyen en las campañas de vacunación estacional.

Hiperpotasemia y acidosis metabólica con anión gap elevado

En estadios avanzados de ERC se producirá disminución de la reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal, disminución de la excreción de K y H⁺ en el túbulo distal y disminución del filtrado de aniones que aumentan el gap. Inicialmente pueden manejarse de forma conservadora con disminución de la ingesta de potasio (sin perder la ingesta de verdura y fruta), quelantes del potasio con las comidas y bicarbonato oral (si HCO₃⁻ < 18 meq/L), aunque su falta de control es indicación de inicio de terapia renal sustitutiva.

En algunas causas de ERC con predominio de afectación tubulointersticial como las nefropatías tubulointersticiales crónicas o la ATIV en la diabetes avanzada pueden presentar acidosis metabólica con AG normal.

Recuerda

- El tratamiento de la ERC se basa en restringir la ingesta de sal y tratar la HTA, control de la proteinuria con BSRAA + iSGLT2, tratamiento de la anemia y las alteraciones del metabolismo óseo-mineral.
- Cuando no existe buen control médico en la ERC avanzada, se programa la entrada en diálisis.

5.5. Terapia renal sustitutiva

Con la **terapia renal sustitutiva** (TRS) se hace referencia a **hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante renal**. Mientras que la hemodiálisis y la diálisis peritoneal solo sustituyen la capacidad de filtrado de sustancias del riñón, el trasplante renal es capaz de realizar todas las funciones renales de nuevo.

En ERC, la indicación de inicio de TRS está relacionada con el FG y suele ser necesaria con un FG entre 5 y 9 mL/min. Siempre se debe individualizar dependiendo de la rapidez de progresión de la ERC en los estadios avanzados (por ejemplo, las nefropatías proteinúricas progresan rápido al final de la enfermedad), según la tolerancia clínica a los síntomas urémicos y la respuesta al tratamiento conservador de la sobrecarga de volumen, la acidosis metabólica y la hiperpotasemia.

Un mal control clínico/analítico puede precipitar el inicio de TRS a pesar de un FG > 9 mL/min, especialmente en pacientes con nefropatía diabética **MIR 21-22, 149**, mientras que una excelente tolerancia y respuesta con progresión lenta, puede permitir el inicio de TRS con FG más bajos de 9 mL/min.

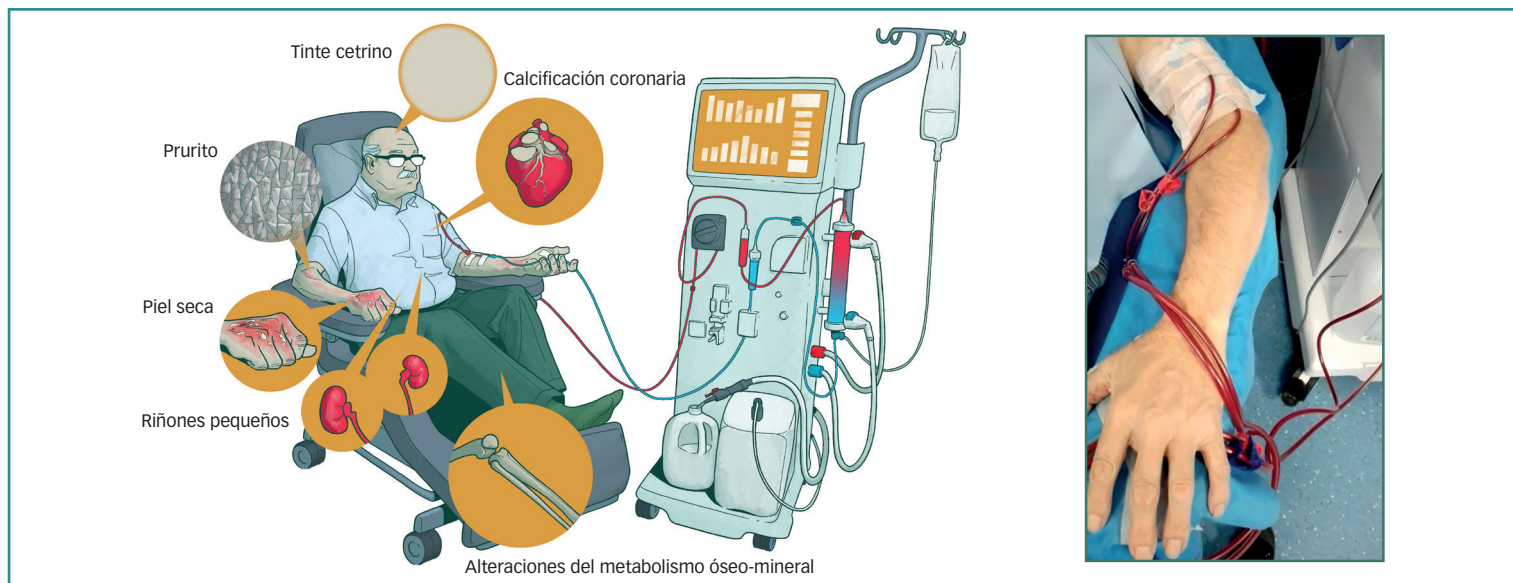


Figura 5.3. Paciente con ERC en hemodiálisis. Sesión de hemodiálisis.

Hemodiálisis

La **hemodiálisis** (Figura 5.3) consiste en **interponer dos compartimentos líquidos** (sangre y líquido de hemodiálisis) **a través de** una membrana semipermeable, llamada **filtro o dializador**. La sangre se extrae del paciente puncionando una vena arterializada a través de una fístula arterio-venosa (lo ideal) o mediante un catéter (habitualmente un catéter permanente yugular tunelizado).

La membrana semipermeable permite el intercambio por gradiente de concentración (difusión) de solutos de pequeño peso molecular: creatinina, urea, sodio, potasio, etc., que pasan de la sangre al líquido de diálisis, mientras que bicarbonato o calcio pasan del líquido de diálisis a la sangre. Se ejerce, además, una diferencia de presión entre la sangre y el líquido de diálisis que permite eliminar el agua en exceso del paciente, arrastrándose a su vez con ella moléculas de mediano peso molecular. Las proteínas de mayor peso molecular y los elementos formes no traspasan la membrana.

Las características del filtro y del líquido de diálisis se pueden individualizar según las necesidades del paciente. Una sesión de hemodiálisis media dura unas 4 horas y debe realizarse cada 48 horas.

Las primeras sesiones de hemodiálisis se realizan con menor intensidad para evitar cambios bruscos en la urea plasmática (riesgo de síndrome de desequilibrio dialítico).

Diálisis peritoneal

Es otra modalidad de tratamiento que permite un **intercambio de solutos por difusión entre la sangre** (rica en toxinas urémicas) **y el líquido de diálisis** (rico en bicarbonato y calcio), pero **utilizando como membrana semipermeable el peritoneo**.

En este caso, el líquido de diálisis se infunde a través de un catéter abdominal (catéter de Tenckhoff) en el espacio peritoneal del paciente, y pasado un tiempo en el que este líquido se satura de toxinas urémicas, agua y sodio, se extrae y se infunde un nuevo líquido de diálisis.

Esta técnica permite una mayor autonomía del paciente y asocia un menor coste sanitario, pero no todos los pacientes son candidatos a esta modalidad (contraindicado en pacientes con determinadas cirugías abdominales previas, EPOC grave, limitaciones psicofísicas graves o pacientes con entorno personal, social o familiar desfavorable, por riesgo de aumento de complicaciones infecciosas, como la peritonitis).

Trasplante renal

Permite recuperar una función renal normal, por lo que aporta mejor calidad de vida, mayor supervivencia y menor coste que el resto de las modalidades de terapia renal sustitutiva.

El injerto renal suele ser heterotópico, es decir, no se localiza en el lugar de los riñones nativos (retroperitoneales), sino que **se implanta en la fosa ilíaca derecha (FID) o en la fosa ilíaca izquierda (FII)**, dependiendo de la longitud de los vasos del injerto y de las características anatómicas individuales del receptor (calcificaciones vasculares, fibrosis) (Figura 5.4).

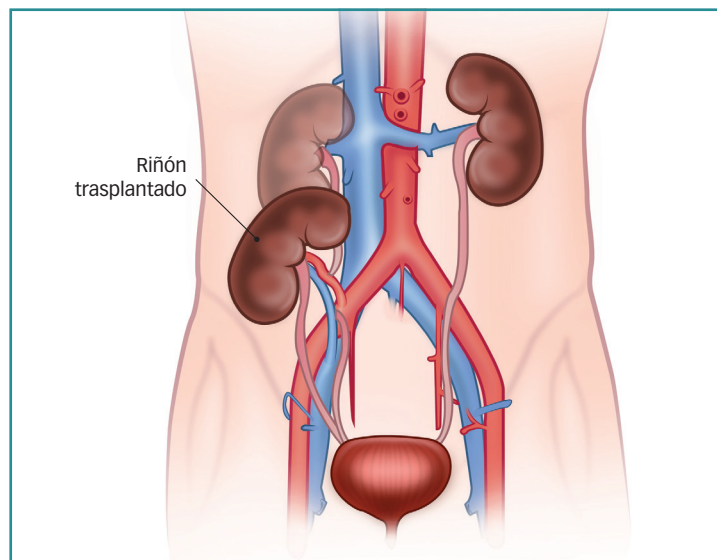
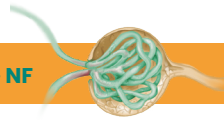


Figura 5.4. Localización del trasplante renal.



Las **contraindicaciones** (absolutas y relativas) del trasplante renal se exponen en la **Tabla 5.4**.

CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS	CONTRAINDICACIONES RELATIVAS
• Infección activa • Enfermedad maligna activa • Abuso de sustancias activo • Insuficiencia renal reversible • Enfermedad psiquiátrica no controlada • Falta de adherencia al tratamiento continua y documentada • Baja expectativa de vida	Patología sistémica que requiera intervención médica o quirúrgica antes del trasplante

Tabla 5.4. Contraindicaciones del trasplante renal.

El paciente trasplantado es inmunosuprimido farmacológicamente para **tratar** de evitar el **rechazo** del órgano. La triple terapia estándar incluye: prednisona + inhibidor de la calcineurina (tacrolimus o, menos utilizado actualmente, ciclosporina) + antimetabolito (micofenolato o, menos empleado actualmente, azatioprina).

En la **terapia de inducción** además se añaden con frecuencia anticuerpos, antileucocitos monoclonales o policlonales (basiliximab, timoglobulina).

En la **terapia de mantenimiento** se mantienen habitualmente los tres fármacos y se intenta disminuir al máximo la dosis de corticoides.

Otro grupo de fármacos disponible es el de los antiproliferativos (conocidos como imTOR: everolimus o sirolimus), que pueden utilizarse en casos de enfermedad tumoral o infecciones oportunistas con elevada replicación viral. En estos casos se recomienda sustituir el antimetabolito por este antiproliferativo, asociándole el inhibidor de la calcineurina a menor dosis. Existen, por último, otros fármacos que se emplean en pacientes seleccionados con alto riesgo de rechazo, como el belatacept.

Entre los **efectos secundarios** de los **fármacos inmunosupresores** destaca el riesgo de nefrotoxicidad asociado a los anticalcineurínicos y a los imTOR (efecto vasoconstrictor) por lo que se deben monitorizar sus niveles plasmáticos de forma periódica ▶ **MIR 18-19, 140**. También se han descrito casos de microangiopatía trombótica asociados a estos fármacos.

Entre los **efectos secundarios** de los **inhibidores** de la síntesis de purinas destacan la intolerancia gastrointestinal y la mielotoxicidad ▶ **MIR 15-16, 115; MIR 14-15, 105**. Por último, se ha descrito desarrollo de proteinuria y en casos raros neumonitis intersticial asociada a los imTOR (también se deben monitorizar los niveles).

Dado que se trata de pacientes inmunosuprimidos, además de los riesgos asociados a la cirugía o el riesgo de rechazo, existe un elevado riesgo de infecciones habituales y oportunistas.

En la **Tabla 5.5** se resumen las principales complicaciones del trasplante renal.

COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE RENAL
Inmunológicas: • Rechazo hiperagudo: se evita con la prueba cruzada • Rechazo agudo: fiebre, deterioro de la función renal. Más frecuente en los primeros 6 meses. Puede ser humoral o celular ▶ MIR 13-14, 129-UR • Glomerulopatía crónica del injerto: disfunción crónica por rechazo y otros daños
Vasculares: • Trombosis venosa: dolor y edema del injerto + hematuria macroscópica y proteinuria en el posoperatorio • Isquemia arterial o dehiscencia de suturas: inestabilidad hemodinámica, oligoanuria, en el posoperatorio • Estenosis de arteria del injerto: hipertensión arterial, deterioro de la función renal con IECA. Puede aparecer meses-años tras el trasplante
Urológicas: • Fístula en la vía urinaria: salida de la orina por el drenaje en vez de por la sonda vesical en la primera semana. Puede originar una colección de orina en el abdomen (urinoma) • Otras colecciones en el lecho quirúrgico: linfocelo o hematoma. • Uropatía obstructiva (estenosis ureteral): deterioro de FG que suele aparecer en los 3-6 meses tras el trasplante
Infecciosas: • Infecciones oportunistas (paciente inmunodeprimido) (CMV, pneumocistis, virus BK). Más frecuentes en los dos primeros años postrasplante
Recidiva de glomerulopatía primaria de base: • Las que recidivan con mayor frecuencia en el postrasplante renal son las enfermedades de la vía alterna del complemento, especialmente la enfermedad de depósitos densos • La que recidiva más rápido en el postrasplante renal es la GEFS primaria
Efectos adversos de la medicación inmunosupresora (nefrotoxicidad por anticalcineurínicos e imTOR, diabetes esteroidea...)

Tabla 5.5. Principales complicaciones del trasplante renal ▶ **MIR 18-19, 140**.

■ Plasmaféresis

Aunque su fundamento es similar a la hemodiálisis (filtrar la sangre de un paciente con una membrana semipermeable), el uso de la plasmaféresis es muy distinto.

No se trata de una técnica de reemplazo renal, sino que su objetivo es **eliminar de la sangre moléculas** que se hayan asociado a la etiopatogenia de la enfermedad que padezca el paciente: **autoanticuerpos y otras moléculas inflamatorias** (vasculitis ANCA, crioglobulinemia, púrpura trombocitopénica trombótica, enfermedad de Goodpasture, miastenia gravis...), lipoproteínas (hiperlipidemias familiares), etc. Estas moléculas son de tamaño elevado; por ello, los poros de los filtros de plasmaféresis son mucho más grandes que los de hemodiálisis.

Habitualmente es necesario **reemplazar el plasma** que es casi por completo retirado del paciente, y esto puede hacerse con plasma fresco congelado o con albúmina, según la etiología del paciente.

Casos clínicos

Mujer de 48 años, con trasplante renal desde hace un año y función renal estable en 65 mL/min, que sigue tratamiento de forma crónica con prednisona 5 mg al día, tacrolimus de liberación retardada 4 mg/día y micofenolato de mofetilo 250 mg cada 12 horas. Ha tenido varias infecciones por CMV, con respuestas al tratamiento sin enfermedad invasiva, pero que vuelven a recaer. ¿Cómo optimizaría el tratamiento con el objetivo de evitar más recaídas?

- 1) No puede optimizarse, la terapia que lleva es la indicada en todo trasplante renal.
- 2) Podría bajarse o eliminarse la dosis de prednisona.
- 3) Podría sustituirse el micofenolato por everolimus.
- 4) Podría disminuirse la dosis de tacrolimus.

RC: 3

Varón de 58 años diagnosticado de enfermedad renal crónica secundaria a nefropatía diabética. Presenta FG estimado por CKD-EPI de 50 mL/min e índice de albúmina/creatinina en orina de 150 mg/g. ¿En qué estadio clasificarías a este paciente?

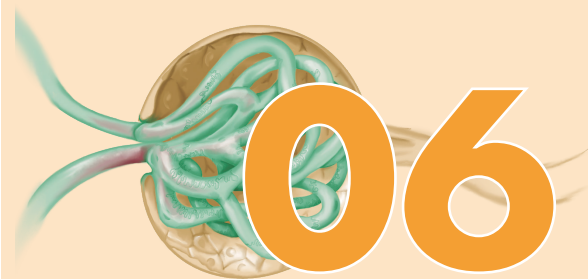
- 1) G3a A1.
- 2) G3a A2.
- 3) G3b A2.
- 4) G3b A3.

RC: 2

Mujer de 65 años con enfermedad renal crónica de etiología vascular, estadio 4 A2, en tratamiento con quelante de potasio y bicarbonato oral. Acude a la revisión en la consulta con astenia y algo de prurito, sin sintomatología gastrointestinal. En la analítica presenta: Hb 9,5 g/dL, plaquetas 250.000/mcL, leucocitos 8.000/mcL. Glucosa 100 mg/dL, Cr 3,1 mg/dL, urea 120 mg/dL, Na 140 mEq/L, K 4 mEq/L, HCO_3^- 24 mEq/L. IST (índice de saturación de transferrina) 25%, ferritina 120 ng/mL, vitamina B12 y ácido fólico en rango. Ca 8,5 mg/dL, P 6 mg/dL, PTH 290 pg/mL, 1-25-dihidroxi-vitamina D 25 ng/mL. ¿Qué se añadiría al tratamiento de esta paciente?

- 1) Vitamina D3 en gotas y hierro oral.
- 2) Quelantes cálcicos de fósforo y hierro intravenoso.
- 3) Quelantes de fósforo y eritropoyetina subcutánea.
- 4) Calcio oral separado de las comidas y hierro intravenoso.

RC: 3



Introducción a la patología glomerular

Orientación MIR

Este tema resulta imprescindible para poder entender el conjunto de la patología glomerular y aunque la nomenclatura es poco preguntada de forma directa en el MIR, sí se repiten con frecuencia preguntas sobre la clínica y el manejo de los síndromes nefrótico y nefrítico.

Preguntas MIR

- MIR 22-23, 26-BQ; MIR 22-23, 179-ED
- MIR 19-20, 113
- MIR 17-18, 234
- MIR 16-17, 19; MIR 16-17, 137; MIR 16-17, 138
- MIR 13-14, 131
- MIR 12-13, 205

Conceptos clave

- ◉ El mecanismo de daño glomerular más frecuente es el depósito de inmunocomplejos (formados *in situ* o con mayor frecuencia circulantes). Otros son el depósito de Ig, de C3, depósitos no inmunes o daño glomerular sin depósitos.
- ◉ Existen distintos patrones de daño glomerular que se pueden distinguir en la biopsia renal, y que son comunes a distintas enfermedades: patrón mesangial, mesangiocapilar, endocapilar, extracapilar y esclerosis focal y segmentaria.
- ◉ La albuminuria genera lesiones de esclerosis focal y segmentaria en el glomérulo, lo que hace empeorar la pérdida de proteínas. Este fenómeno suele estar relacionado con situaciones de hiperfiltración que provocan albuminuria, aunque también pueden desencadenarlo otros tóxicos podocitarios.
- ◉ La proliferación extracapilar (semilunas) aparece ante un daño glomerular grave y da lugar a insuficiencia renal rápidamente progresiva, muchas veces con síndrome nefrítico. La lesión del mesangio se correlaciona habitualmente con hematuria, mientras que la alteración de la barrera de permeabilidad da lugar a proteinuria.
- ◉ El síndrome nefrótico se caracteriza por una proteinuria en rango nefrótico ($> 3,5$ g/día) que produce hipoalbuminemia, lo que da lugar a edemas. Se acompaña de dislipemia, alteraciones de la coagulación y tendencia a infecciones. Inicialmente no suele existir disminución del FG.
- ◉ El síndrome nefrítico se caracteriza por un fracaso renal agudo oligúrico con HTA y edemas por retención hidrosalina. Se acompaña de hematuria y proteinuria en rango subnefrótico.

Las enfermedades glomerulares son aquellas que afectan a una o varias partes del glomérulo. Su etiopatogenia y clínica son diversas. En este tema se verán los mecanismos más frecuentes de daño glomerular y los patrones histológicos más característicos, así como la clínica que aparece con mayor frecuencia al dañarse determinadas zonas del glomérulo, prestando especial atención a los síndromes nefrótico y nefrítico.

6.1. Principales mecanismos de daño glomerular

Los principales efectores de daño en el glomérulo son:

- **Depósitos de inmunocomplejos (IC):** [unión de antígeno y anticuerpo (Ag-Ac)]. Habitualmente son IC circulantes (ICC), que vienen del torrente sanguíneo. También puede existir depósito de IC formado *in situ* (en el propio glomérulo). Los IC que se depositan en el glomérulo son aquellos que por alguna razón no son eliminados por el sistema reticuloendotelial (SRE) (macrófagos y otras células fagocitarias): alteración estructural de la inmunoglobulina, mal funcionamiento del SRE, exceso de ICC y disfunción de la cascada del complemento, entre otros.

Los IC pueden depositarse en diferentes zonas del glomérulo (mesangio, subendotelio o subepitelio) dependiendo fundamentalmente de su tamaño. Habitualmente los de mayor tamaño (rodeados de más Ig) se depositan en el mesangio, los medianos lo hacen en el subendotelio y los de menor tamaño alcanzan el subepitelio. Por último, puede haber depósitos intramembranosos, pero no de IC sino de complemento aislado (véase el tema 7, apartado 9 de este manual). Los depósitos pueden inducir proliferación celular a distintos niveles (**Figura 6.1**).

Los IC tienden a unir moléculas de complemento, lo que los hace más grandes y reconocibles por el sistema reticuloendotelial. Cuando hay ICC en suero es posible ver consumo de las fracciones del complemento en la analítica y depósitos de estas fracciones en la biopsia renal, lo que ayuda al diagnóstico diferencial de la glomerulonefritis (GN).

La activación del complemento en presencia de ICC de IgM o IgG suele ser a través de la vía clásica con consumo de todas las fracciones del complemento, observando descenso de todas ellas en sangre y depósitos de C3, C4 y C1q en la biopsia renal.

Cuando los antígenos son componentes de la superficie de membrana de agentes patógenos la activación del complemento suele tener lugar a través de la vía alterna, con consumo de la fracción C3 e hipocomplementemia para C3, pero manteniéndose los valores de C4 y C1q en rango normal. En estos casos, en la biopsia renal habrá depósitos de C3 (**Tabla 6.1**).

ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO POR LA VÍA CLÁSICA (IgG, IgM)	ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO POR LA VÍA ALTERNA (POLISACÁRIDOS BACTERIANOS)
↓ C3, C4, C1q	↓ C3 (C4 y C1q conservados)
Depósito en la biopsia de C3, C4, C1q	Depósito en la biopsia de C3

Tabla 6.1. Principales vías de activación del complemento en las glomerulonefritis.

- **Depósito de inmunoglobulinas.** Se verá fundamentalmente en el mieloma múltiple cuando hay depósito de cadenas ligeras o cadenas pesadas a nivel glomerular y en otras gammopatías monoclonales con afectación renal.
- **Depósito de C3.** En ocasiones, la vía alterna del complemento se activa permanentemente de forma aberrante, depositándose grandes cantidades de C3 en el glomérulo con nulo o mínimo depósito de Ig. Puede ocurrir por mutación de alguno de los factores reguladores de la vía alterna o por aparición de autoanticuerpos dirigidos contra ellos. Las enfermedades que presentan esta histología se denominan glomerulopatías C3, siendo la más frecuente la enfermedad de depósitos densos (EDD). En esta entidad es característico el depósito de C3 intramembranoso.
- **Depósitos no inmunes.** La nefropatía diabética es la entidad más importante de daño glomerular con depósitos no inmunes, presentando depósito de productos finales de glicación avanzada. Otras entidades con depósitos no inmunes son la amiloidosis secundaria o la enfermedad de Fabry.
- **Daño glomerular en ausencia de depósitos.** Puede estar en relación con el daño directo sobre la célula epitelial (GN de cambios mínimos y glomeruloesclerosis focal y segmentaria), daño directo sobre la célula endotelial (ANCA vasculitis y microangiopatías trombóticas) o daño estructural de la MBG (enfermedades del colágeno tipo IV).

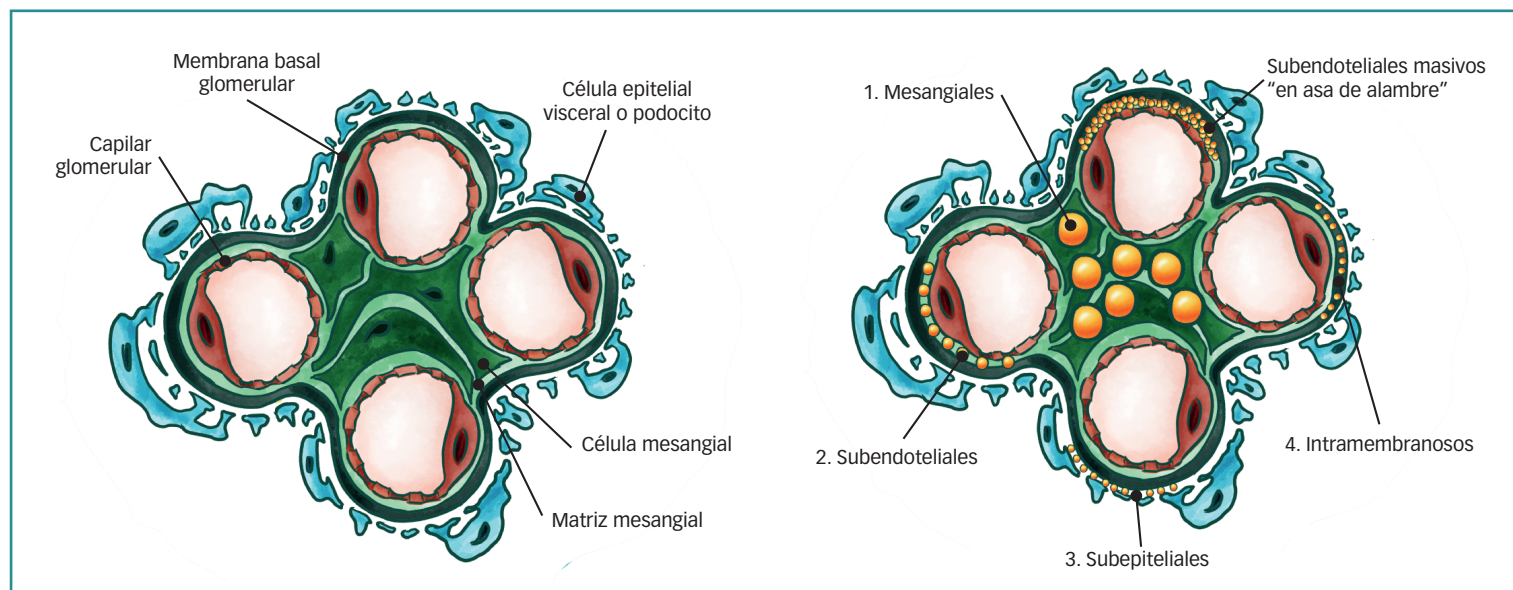
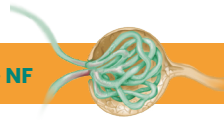


Figura 6.1. Localización de los depósitos en las glomerulonefritis.



En la **Tabla 6.2** se pueden ver los tipos de daño glomerular y las principales entidades asociadas a cada uno de ellos.

DEPÓSITO DE ICC Y/O IC IN SITU	Nefropatía IgA GN postestreptocócica GN asociadas a la infección Nefropatía membranosa Nefropatía lúpica Nefropatía asociada a la crioglobulinemia
DEPÓSITO DE INMUNOGLOBULINAS	Gammopatías monoclonales Mieloma múltiple Amiloidosis primaria (AL)
DEPÓSITO DE C3 (GLOMERULOPATÍAS C3)	Enfermedad de depósitos densos Glomerulonefritis C3
DEPÓSITOS NO INMUNES	Nefropatía diabética Amiloidosis secundaria Enfermedad de Fabry
SIN DEPÓSITOS	Nefropatía de cambios mínimos Glomerulosclerosis focal y segmentaria Vasculitis ANCA Microangiopatías trombóticas Enfermedades del colágeno tipo IV

ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo; ICC: inmunocomplejos circulantes; GN: glomerulonefritis.

Tabla 6.2. Tipos de daño glomerular y entidades asociadas.

6.2. Principales patrones histológicos de daño glomerular

La **biopsia renal** es clave para realizar el diagnóstico de certeza de las GN primarias y secundarias, aunque no en todas ellas ni en todos los casos estará indicado realizar biopsia renal. En la **Tabla 6.3** se pueden ver las posibles contraindicaciones para realizar una biopsia renal; sus indicaciones se irán estudiando en cada una de las entidades por separado.

CONTRAINDICACIONES PARA LA REALIZACIÓN DE BIOPSIA RENAL
Riñones pequeños o atróficos sugestivos de ERC terminal (ERCT)
Rechazo a la firma del consentimiento informado
Múltiples quistes bilaterales
Riesgo elevado de hemorragia
HTA grave mal controlada
Hidronefrosis
Absceso-infección
Paciente no cooperador durante el proceso

Tabla 6.3. Contraindicaciones para la realización de una biopsia renal
► MIR 16-17, 138.

En todas las biopsias renales se realizarán técnicas de microscopía óptica y se procesará parte de la muestra para la realización de **técnicas de inmunofluorescencia directa** (IFD). En casos seleccionados se realizará además microscopía electrónica u otras técnicas.

Las **técnicas de microscopía óptica** con diferentes tinciones permiten realizar una **valoración global del parénquima renal** y, a nivel glomerular, permite valorar la presencia o ausencia de proliferación celular, depósito en diferentes áreas, infiltración en el glomérulo por células inflamatorias, zonas de engrosamiento o desdoblamiento de la membrana basal, zonas de hialinización o esclerosis, etc. En la **Figura 6.2** se ven diferentes tinciones de microscopía.

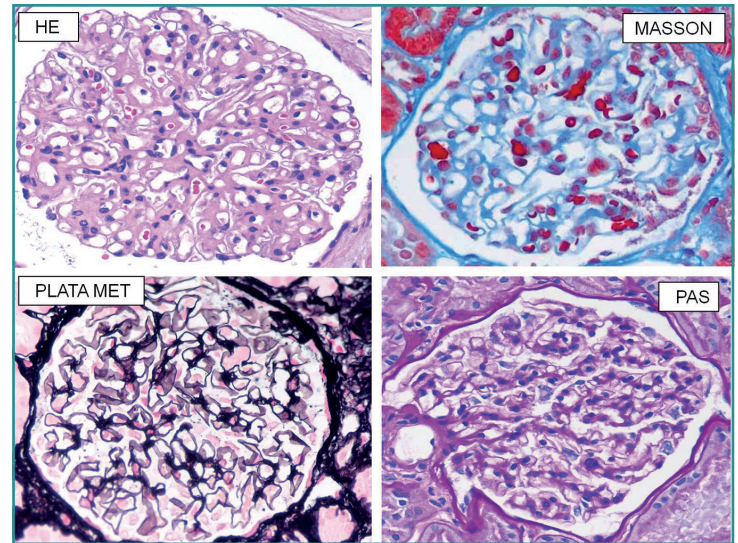


Figura 6.2. Tinciones de microscopía óptica de glomérulos sanos.
(A) Hematoxilina eosina. (B) Tricrómico de Masson. (C) Tinción de plata.
(D) Tinción con ácido peryódico Schiff (cortesía de los Dres. Cannata y Barat).

Sin embargo, será la **IFD** la que permitirá **conocer la composición de los depósitos** (IgG, IgA, Kappa, Lambda, C3, C4, etc.), realizando el diagnóstico diferencial en función del tipo de depósito y del patrón de la inmunofluorescencia (granular frente a lineal).

Otras técnicas como la **inmunohistoquímica** o la **microscopía electrónica** pueden ser definitivas para el **diagnóstico de patologías con depósitos o alteraciones no visibles en la microscopía óptica o con la IFD**. La biopsia renal es clave no solo para realizar un diagnóstico de certeza sino también para valorar el pronóstico en función de la gravedad del daño y la presencia de lesiones reversibles frente a irreversibles (**Tabla 6.4**).

Las lesiones irreversibles son aquellas que se caracterizan por la presencia de zonas de esclerosis o fibrosis. La glomerulosclerosis y la fibrosis intersticial pueden aparecer en cualquier nefropatía evolucionada ya fuese en su origen de predominio glomerular o tubulointersticial.

LESIONES REVERSIBLES (ÍNDICES DE ACTIVIDAD)	LESIONES IRREVERSIBLES (ÍNDICES DE CRONICIDAD)
Proliferación endocapilar, asas de alambre	Glomerulosclerosis, fibrosis periglomerular
Semilunas epiteliales	Semilunas fibrosas
Necrosis tubular aguda	Atrofia tubular
Infiltrado inflamatorio intersticial	Fibrosis intersticial

Tabla 6.4. Principales lesiones de actividad-cronicidad en la biopsia renal
► MIR 19-20, 113; MIR 12-13, 205.

En la microscopía óptica, dependiendo de la zona dañada, existen una serie de patrones histológicos de daño glomerular que pueden ser comunes a varias enfermedades y que se deben definir y diferenciar en la biopsia renal.

Los principales patrones que hay que conocer son:

- **Patrón mesangial.** Depósito en mesangio, que se acompaña de proliferación de células mesangiales. Por ejemplo, nefropatía mesangial IgA.
- **Patrón mesangiocapilar.** Se caracteriza por la proliferación y expansión mesangial acompañada de engrosamiento del asa capilar. Este engrosamiento del asa capilar puede ser debido al depósito subendotelial de ICC (por ejemplo, nefritis lúpica, crioglobulinemia, endocarditis...), al depósito

subendotelial de inmunoglobulinas (gammopatías), al depósito intramembranoso de C3 (EDD), o a daño endotelial directo (microangiopatías trombóticas). El glomérulo presenta un aspecto lobulado y es típica la aparición de imágenes de "doble contorno" por desdoblamiento de la MBG.

- **Patrón endocapilar.** Con proliferación de células endoteliales, mesangiales y habitualmente otras células reclutadas por mediadores inflamatorios, como leucocitos. Se acompaña de depósitos a todos los niveles: mesangial, subendotelial y subepitelial. Se puede acompañar de *humps* (jorobas), que son acúmulos de C3 en puntos concretos de la membrana basal donde hay microrroturas que son contenidas por estos *humps*. Es típico de daño glomerular en la glomerulonefritis postestreptocócica.
- **Proliferación extracapilar.** Aparece ante un daño glomerular grave con rotura del capilar y la MBG, y salida de proteínas de elevado peso molecular al espacio de Bowman, que inducen la proliferación de células epiteliales (podocitos y células de la cápsula de Bowman). Habrá una mayor proliferación en la zona de rotura e irá disminuyendo a medida que se aleja de la misma, de tal forma que se rellena el espacio de Bowman en forma típica de semiluna (**Figura 6.3**).

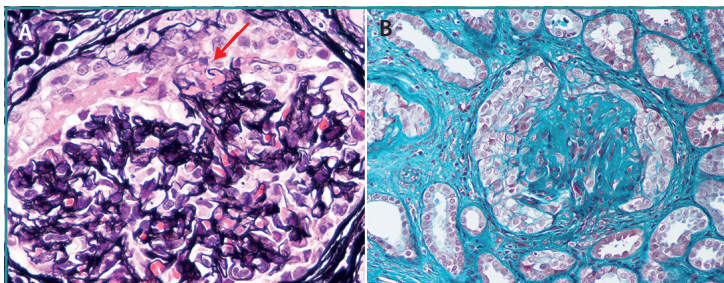


Figura 6.3. (A) Rotura de la pared del capilar (flecha), inicio de la formación de una semiluna. (B) Semiluna epitelial (cortesía de los Dres. Cannata y Barat).

Las semilunas al formarse están constituidas por células epiteliales vivas (semiluna epitelial), pero con el tiempo estas células mueren y la semiluna queda constituida por tejido cicatricial (semiluna fibrosa).

Es importante señalar en la histología el porcentaje de glomérulos afectados con semilunas y cuántas de ellas son epiteliales o fibrosas, ya que las semilunas epiteliales son lesiones reversibles y las fibrosas no.

La proliferación extracapilar asocia deterioro del FG rápidamente progresivo y puede presentarse sobre cualquier otro patrón histológico indicando daño glomerular grave.

Clásicamente, la afectación glomerular con semilunas se catalogaba como glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP), clasificada en tres tipos en función del mecanismo etiopatogénico: tipo I (IC *in situ*), tipo II (ICC) y tipo III (sin depósito).

Aunque esta clasificación se sigue utilizando, en la actualidad es más correcto referirse a la entidad de base indicando la presencia de proliferación extracapilar asociada (como puede ser clase IV de nefropatía lúpica, con proliferación extracapilar).

Hay entidades en las que típicamente se ven semilunas y afectación rápidamente progresiva (por ejemplo, ANCA vasculitis) y otras en las que es excepcional ver semilunas (nefropatía membranosa, nefropatía de cambios mínimos...).

- **Esclerosis focal y segmentaria.** Se define como fibrosis parcheada (segmentaria) en menos del 50% de los glomérulos (focal). Aparece sobre todo en relación con la proteinuria mantenida (fundamentalmente en relación con hiperfiltración como, por ejemplo, en casos de obesidad mórbida), pero también es posible verla en relación a tóxicos directos sobre la célula epitelial como el VIH o la heroína.

La albúmina en grandes cantidades en el espacio de Bowman puede lesionar el epitelio visceral y parietal, produciendo muerte de estas células con fibrosis y empeoramiento de la proteinuria. Es típico encontrar sinequias: zonas de contacto entre la membrana basal y la cápsula de Bowman (desapareciendo el espacio de Bowman).

Si se deja evolucionar la proteinuria, las lesiones terminarán siendo globales (todo el glomérulo afectado) y difusas (> 50% de glomérulos lesionados).

En la **Figura 6.4** se muestran los principales patrones de daño glomerular.

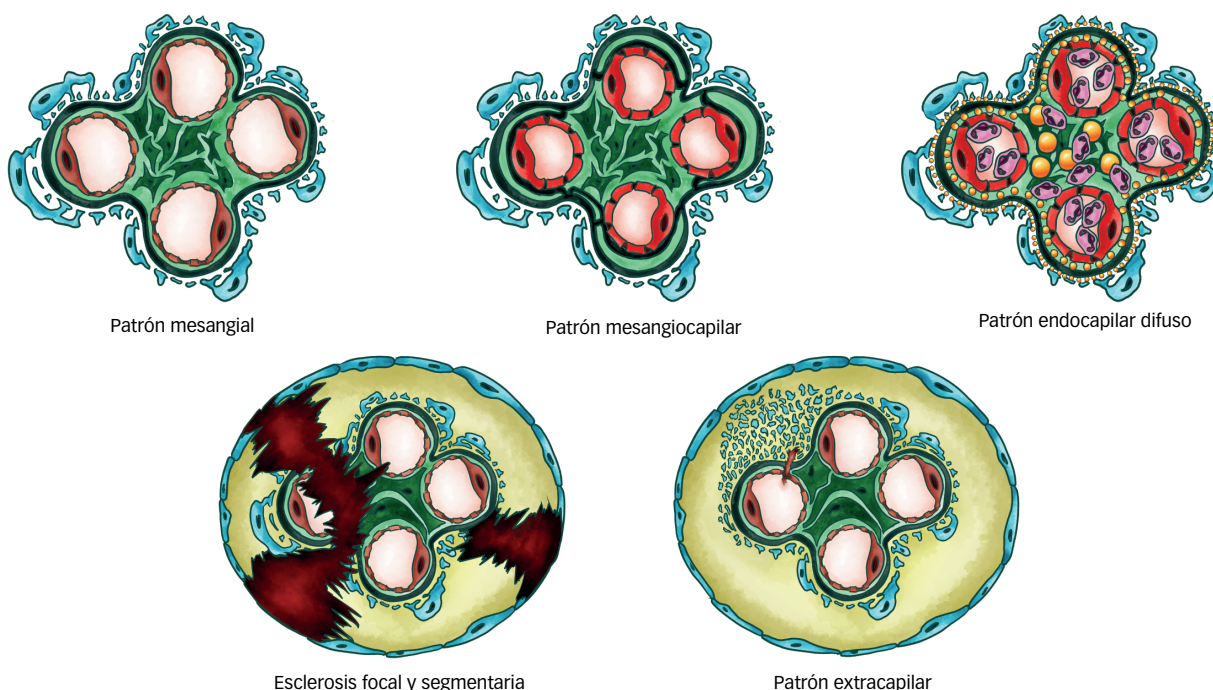
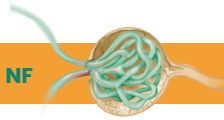


Figura 6.4. Patrones de lesión glomerular.



6.3. Daño glomerular y su correlación clínica

A continuación, se detallan los distintos tipos de daño glomerular y su correlación clínica.

- **Daño mesangial → hematuria.** Entre las muchas funciones de las células mesangiales y la matriz mesangial que fabrican, es clave la protección del endotelio fenestrado a nivel del glomérulo. El daño mesangial, habitualmente relacionado con depósito de IC, se traduce en hematuria que puede ser macroscópica o microscópica en función de la gravedad del daño y la velocidad a la que éste se produce. La causa más frecuente de hematuria es de origen urológico (hasta el 80%), y es importante distinguirla de la hematuria glomerular. En la **Tabla 6.5** se muestran los datos que pueden orientar a esta diferencia. La hematuria glomerular presenta, en un elevado porcentaje, hematíes dismórficos o espiculados, que se ven deformados por los cambios que sufren desde el glomérulo hasta la orina.

GLOMERULAR	UROLÓGICA
Sin coágulos	Con coágulos
Hematíes dismórficos Cilindros hemáticos	Hematíes normales
Otras características de enfermedad glomerular: proteinuria, cilindruuria	Otras características de la enfermedad de la vía urinaria: bacteriuria, cristalluria
Indolora	Dolor, síndrome miccional...

Tabla 6.5. Diagnóstico diferencial del tipo de hematuria.

- **Daño de la barrera de permeabilidad → proteinuria.** Como se vio en el tema 1, la membrana basal glomerular y el epitelio visceral están cargados negativamente y presentan una permeabilidad selectiva, que permite el paso del agua y determinados solutos de bajo peso molecular, pero evita el paso de proteínas a la orina primitiva. La pérdida fisiológica de proteínas en orina debe ser menor de 150 mg al día y está compuesta fundamentalmente por proteinuria tubular (Tamm-Horsfall) y cantidades de albúmina menores de 30 mg/día. Cuando se produce una lesión sobre la membrana basal, sobre el podocito o sobre ambos, se daña la barrera de permeabilidad y aparece proteinuria patológica.

Al hablar de proteinuria es importante definir:

- La cuantía de la proteinuria teniendo en cuenta que **por encima de 3,5 g/día se considerará proteinuria en rango nefrótico**.
- El tamaño de las proteínas filtradas. Si la proteinuria es a expensas de proteínas de bajo peso molecular, fundamentalmente albúmina, se hablará de **proteinuria selectiva** y si, por el contrario, se pierden por orina proteínas de todo tipo, se hablará de **proteinuria no selectiva**.

La **proteinuria mantenida** puede terminar dando lugar a lesiones de esclerosis, ya sea focal y segmentaria (por ejemplo, obesidad mórbida, VIH, heroína) o global y difusa (como puede ser nefropatía diabética, nefroangioesclerosis). Por ello, **la proteinuria, que en la mayor parte de los casos se relaciona con hiperfiltración, es el mayor factor de progresión hacia la ERCT** ▶ MIR 16-17, 137.

- **Lesión de células endoteliales o epiteliales → deterioro de la función renal.** Cuando existe daño y/o proliferación del endotelio o de las células de la barrera de filtración (semilunas), no solo se verá hematuria y/o proteinuria, sino que además se podrá encontrar deterioro rápido de la función renal.

En la **Figura 6.5** se muestran los tipos de lesión glomerular y su correlación clínica.

Recuerda

- La proteinuria es el mayor factor de progresión hacia la ERCT.

6.4. Síndrome nefrótico

Se caracteriza por la presencia de daño en la barrera de filtración con **proteinuria superior a 3,5 g/día (proteinuria en rango nefrótico)**. Las consecuencias de esta proteinuria darán lugar a los signos y síntomas que forman el síndrome nefrótico completo:

- La proteinuria en este rango supera la capacidad del hígado de reponer las proteínas perdidas, lo que genera hipoproteinemia con disminución de la presión oncótica de la sangre.

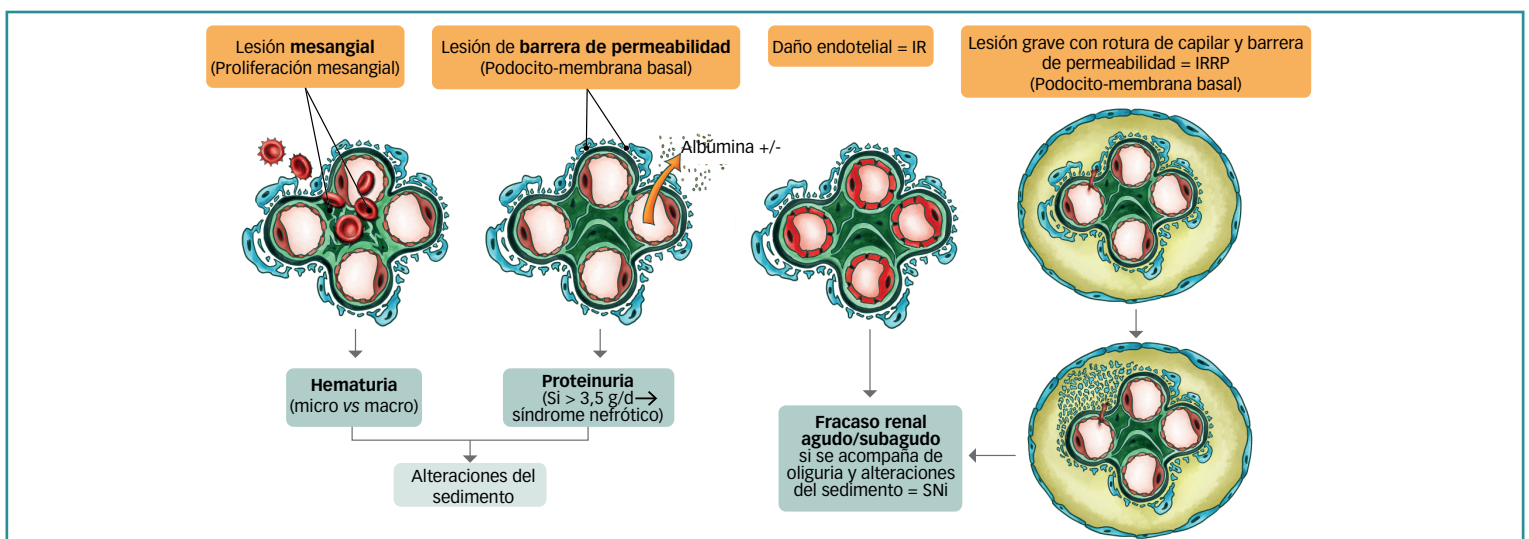


Figura 6.5. Tipos de lesión glomerular y su correlación clínica.

IR: insuficiencia renal; IRRP: insuficiencia renal rápidamente progresiva; SNI: síndrome nefrótico.

- El descenso de la presión oncótica provoca la salida de agua y solutos fuera del vaso, con aparición de **edemas** y descenso del volumen circulante efectivo (VCE), por lo que la mayoría de los síndromes nefróticos asocian **presión arterial normal o baja** que condicionan además activación del eje RAA, aumentando la reabsorción de sodio y empeorando los edemas.
 - El hígado reacciona a la hipoproteïnemia aumentando de forma indiscriminada la síntesis de proteínas y lipoproteínas, lo que provoca **hiperlipemia**, fundamentalmente a expensas de lipoproteínas aterogénicas (VLDL, LDL), ► MIR 22-23, 26-BQ; MIR 22-23, 179-ED y, en ocasiones, **lipiduria** con presencia de lípidos en orina (cilindros grasos, cuerpos de cruz de malta) y presencia de grasa en las células tubulares renales (nefrosis lipoidea).
 - La pérdida de factores de coagulación por orina (más grave cuanto menos selectiva es la proteinuria) puede asociar **complicaciones trombóticas** como la trombosis de vena renal o hemorrágicas con aumento del tiempo de coagulación. La pérdida de inmunoglobulinas por orina se ve solo en síndromes nefróticos graves con proteinuria no selectiva y conlleva mayor riesgo de **infecciones**.
- El FG no tiene por qué verse afectado. Al menos de inicio, muchos síndromes nefróticos tienen el FG normal.

Cuando un síndrome nefrótico presenta hipertensión, hematuria o deterioro de FG se denominará síndrome nefrótico impuro.

En la **Figura 6.6** se muestra un resumen de las alteraciones que se producen en el síndrome nefrótico.

En la **Tabla 6.6** se presentan las causas más frecuentes de síndrome nefrótico.

SÍNDROME NEFRÓTICO

GN cambios mínimos (causa más frecuente en el niño)
Nefropatía membranosa (causa más frecuente en el adulto y anciano)
Amiloidosis
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria
Nefropatías con patrón mesangiocapilar
Nefropatía diabética

Tabla 6.6. Causas más frecuentes de síndrome nefrótico
► MIR 17-18, 234 .

Recuerda

- La clave para diagnosticar un síndrome nefrótico es la presencia de proteinuria mayor de 3,5 g/día que desencadena el resto de las alteraciones.

El síndrome nefrótico es **indicación de biopsia renal** salvo en las siguientes situaciones:

- Nefropatía diabética típica:** larga evolución, con complemento normal, aparición progresiva y afectación a nivel de otros órganos diana (retinopatía diabética).
- Diagnóstico de **amiloidosis** en otros tejidos.
- Síndrome nefrótico en el niño**, en el que el diagnóstico más probable es la nefropatía de cambios mínimos.
- Nefropatía membranosa** de presentación típica y título elevado de AntiPLA2R.

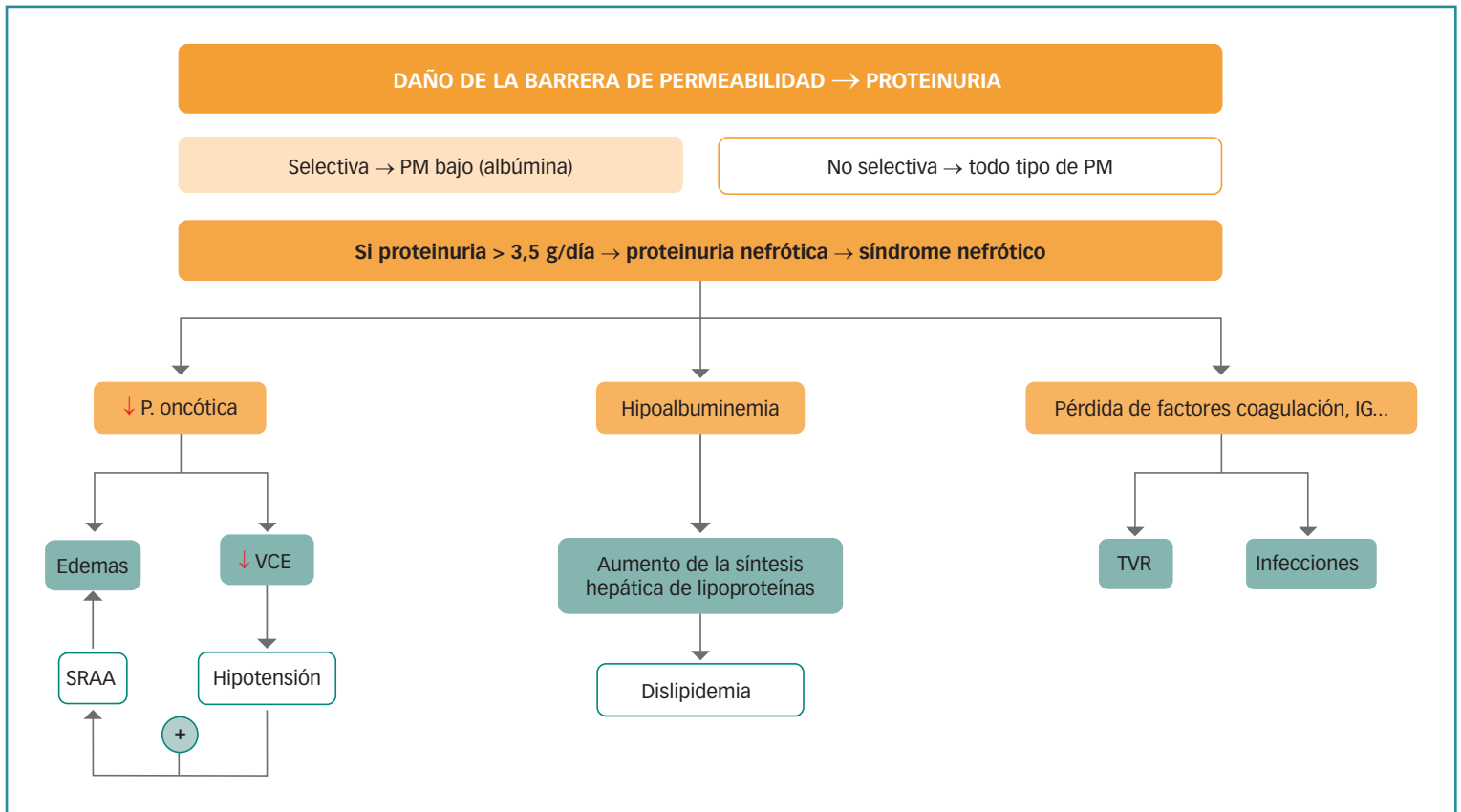
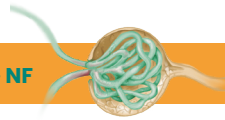


Figura 6.6. Síndrome nefrótico.

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; TVR: trombosis de vena renal; VCE: volumen circulante efectivo.



El **tratamiento del síndrome nefrótico**, además del tratamiento etiológico siempre que sea posible, se basa en **MIR 13-14, 131**:

- **Tratamiento antiproteinúrico:** BSRAA combinados con iSGLT2. Efecto sinérgico que permitirá reducir la presión intraglomerular, inhibiendo el efecto de angiotensina II (VD eferente) y disminuyendo adenosina (VD aferente). Serán el tratamiento de elección en pacientes con proteinuria salvo excepciones como el síndrome nefrótico en niños (véase el tema 8 de este manual).
- **Dieta.** Restricción individualizada de proteínas en la dieta (en pacientes añosos no bajar de 0,8-1 g/K/d por riesgo de desnutrición). Además, se debe restringir el consumo de sal y el aporte líquido para no contribuir a la retención hidrosalina.
- **Diuréticos.** Diurético de asa, habitualmente furosemida, con precaución por el estado de hipovolemia efectiva. Si se diese hipoalbuminemia grave convendría valorar la albúmina i.v. previa a la administración del diurético.
- **Tratamiento de la dislipemia con hipolipemiantes.**
- **Profilaxis de enfermedad tromboembólica.** No indicada de forma generalizada, se debe individualizar.

6.5. Síndrome nefrítico

El síndrome nefrítico se caracteriza por la presencia de:

- **Fracaso renal agudo** (< 3 semanas) o subagudo (entre 3 semanas y 3 meses) acompañado de oliguria (< 400 mL/día).
- **Retención hidrosalina con HTA, hipervolemia y edemas**, consecuencia de la oliguria.
- **Hematuria** frecuentemente macroscópica, aunque puede ser microscópica. Al acompañarse de oliguria es frecuente ver cilindros hemáticos en la orina, muy característicos de este síndrome.

- **Proteinuria** por alteración de la barrera de filtración, que habitualmente será en rango no nefrótico (< 3,5 g/día), debido a la oliguria acompañante.

En la **Figura 6.7** se muestra un resumen de las alteraciones que se producen en el síndrome nefrítico.

El síndrome nefrítico aparece, por tanto, ante un daño glomerular grave, con proliferación celular importante en el espacio endocapilar (ya sea a partir de un patrón mesangiocapilar o endocapilar) y frecuente proliferación extracapilar acompañante. Las causas más frecuentes están expuestas en la **Tabla 6.7**.

SÍNDROME NEFRÍTICO
GN posestreptocócica (edad pediátrica)
GN relacionadas con la infección
Vasculitis con afectación renal (enfermedad de Goodpasture, ANCA vasculitis)
Nefritis lúpica
Nefropatía asociada a crioglobulinemia
Microangiopatías trombóticas
Riñón de mieloma

Tabla 6.7. Causas más frecuentes de síndrome nefrítico.

El manejo del síndrome nefrítico implica la búsqueda y tratamiento de la enfermedad subyacente. El manejo general es el del fracaso renal agudo, con soporte, diuréticos y valoración de la necesidad de diálisis urgente.

La biopsia renal se debe realizar cuando exista sospecha de proliferación extracapilar para valorar el ajuste de tratamiento y el pronóstico del paciente en función del porcentaje de glomérulos con semilunas y del tipo de semilunas (fibrosas vs epiteliales).

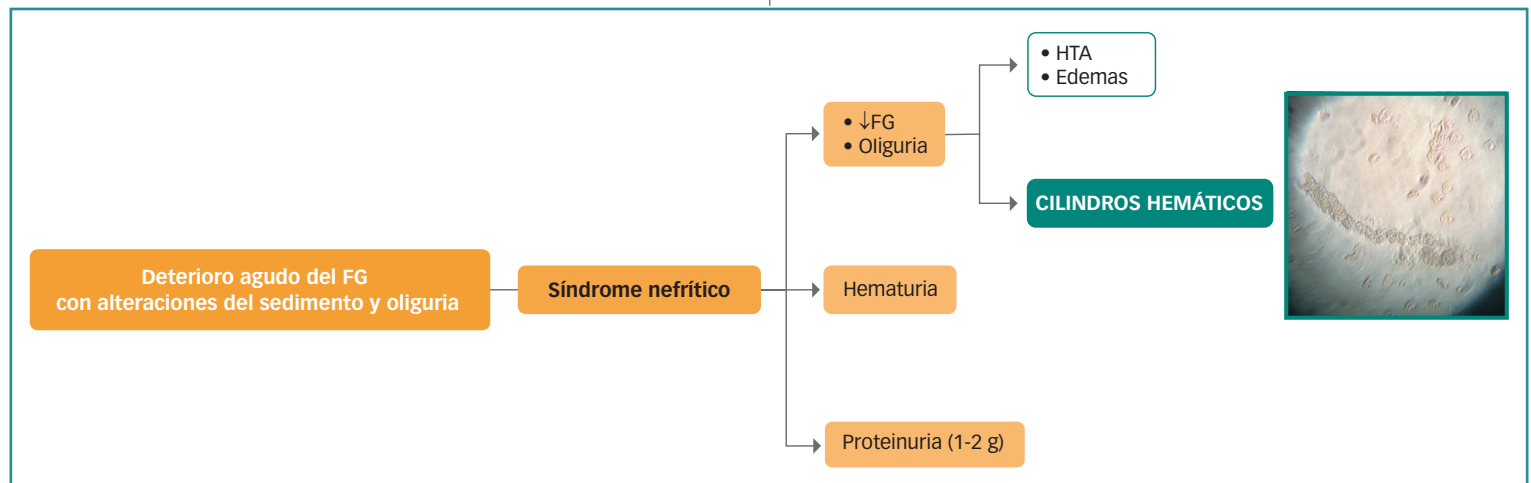


Figura 6.7. Síndrome nefrítico **MIR 16-17, 19**.

Casos clínicos

Mujer de 61 años sin antecedentes de interés que es derivada a la consulta de Nefrología por edemas de aparición en el último mes, que han ido aumentando. En la analítica de sangre se encuentra Cr 1 mg/dL, U 40 mg/dL. Presenta elevación de LDL-colesterol. En la analítica de orina de 24 horas se observa proteinuria de 6 g al día. ¿Qué síndrome clínico y qué otro dato apoyaría el diagnóstico?

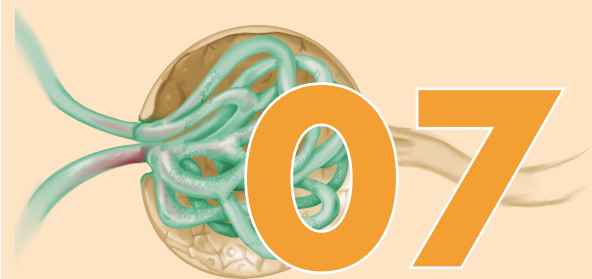
- 1) Síndrome nefrítico: si presenta HTA, se confirmará esta sospecha.
- 2) Síndrome nefrítico: si presenta hematuria, se confirmará esta sospecha.
- 3) Síndrome nefrítico: si presenta HTA, se confirmará esta sospecha.
- 4) Síndrome nefrítico: puede presentar complicaciones trombóticas o infecciones asociadas, pero no son datos imprescindibles para el diagnóstico del síndrome.

RC: 4

Varón de 31 años sin antecedentes médicos relevantes que acude a Urgencias por oliguria. Presenta PA 160/100 mmHg y edemas en MMII. En la analítica de sangre se observa Cr 3 mg/dL y U 120 mg/dL. En la analítica de orina existe hematuria de 50 hematíes/campo y proteinuria con índice prot/Cr de 1 g/g. ¿Qué síndrome clínico presenta este paciente?

- 1) Síndrome nefrótico.
- 2) Síndrome nefrítico.
- 3) Enfermedad renal crónica.
- 4) Hematuria aislada.

RC: 2



Glomerulonefritis

Orientación MIR

Es uno de los temas más preguntados y rentables para el examen. En cada glomerulonefritis deberemos conocer el cuadro clínico y analítico típico prestando especial atención al complemento, la histología característica, las indicaciones de biopsia y el tratamiento específico.

Preguntas MIR

- ▶ MIR 23-24, 143
- ▶ MIR 22-23, 34-IM
- ▶ MIR 21-22, 151
- ▶ MIR 20-21, 74; MIR 20-21, 166
- ▶ MIR 19-20, 113
- ▶ MIR 17-18, 131
- ▶ MIR 16-17, 135; MIR 16-17, 232
- ▶ MIR 15-16, 18; MIR 15-16, 155
- ▶ MIR 14-15, 99; MIR 14-15, 101
- ▶ MIR 13-14, 123
- ▶ MIR 12-13, 117; MIR 12-13, 229

Conceptos clave

- ⊙ La NlgA se caracteriza por brotes de hematuria macroscópica en el contexto de infecciones faríngeas, digestivas o situaciones de esfuerzo físico intenso. La biopsia presenta depósito de IgA +++ y C3 + de predominio mesangial. Complemento normal.
- ⊙ La NM es la causa más frecuente de SN biopsiado en el adulto. Se asocia con VHB y adenocarcinomas, la forma autoinmunitaria está mediada por la presencia de anticuerpos anti-PLA2R. Presenta depósito subepitelial de IgG +++ y C3 +. Complemento normal.
- ⊙ La GNPE tiene presentación aguda, habitualmente en forma de SNI con latencia tras infección faríngea o cutánea por *S. pyogenes*. Presenta depósito a todos los niveles de IgG +++ y C3 +++ (destacan los *humps*). Hipocomplementemia por la vía alterna.
- ⊙ La NCM es la causa más frecuente de SN en el niño. Presenta en la microscopía electrónica fusión pedicelar. Complemento normal.
- ⊙ La GEFS se asocia a situaciones de hiperfiltración como el descenso de masa renal o la obesidad mórbida, pero también aparece en relación con tóxicos como VIH o heroína. Debuta como SN. La forma primaria recidiva muy rápido en el trasplante renal. Presenta sinequias con esclerosis parcheada en menos del 50% de los glomérulos. Complemento normal.
- ⊙ El patrón MC mediado por IC se asocia a VHC, crioglobulinemia, lupus, endocarditis, etc. Presenta depósito de IgG, IgM, C3 y C4 de predominio en mesangio y subendotelio (*full house* en LES). Hipocomplementemia por la vía clásica.
- ⊙ Las glomerulopatías C3 se asocian a alteraciones de la regulación en la vía alterna del complemento. La EDD presenta depósitos intramembranosos de C3 sin Ig. Hipocomplementemia por la vía alterna.

7.1. Definición

Las **glomerulonefritis (GN) o glomerulopatías** engloban todas las entidades que afectan de forma directa a la estructura y función del glomérulo renal. Suelen estar mediadas inmunológicamente, aunque también pueden relacionarse con toxicidad directa sobre las células glomerulares. Las GN que presentan daño glomerular exclusivo sin afectación de otros órganos o sistemas se denominarán **GN primarias**, y cuando el daño glomerular se encuentra en el contexto de una enfermedad sistémica se hablará de **GN secundarias**.

7.2. Clasificación

Actualmente se tiende a clasificar las GN en función del depósito encontrado en el glomérulo:

- **Depósito inmunológico escaso o nulo:**
 - Nefropatía de cambios mínimos (NCM).
 - GN esclerosante focal y segmentaria (GEFS).
 - GN extracapilar tipo III.
- **Depósito de inmunocomplejos (IC):**
 - GN postestreptocócica (GNPE).
 - Nefropatía IgA.
 - Nefropatía membranosa (NM).
 - Nefropatía con patrón mesangiocapilar mediada por IC.
 - GN extracapilares I y II.
 - Otras (GN relacionada con la infección, nefropatía mesangial IgM...).
- **Depósito de complemento:**
 - Glomerulopatías C3: enfermedad de depósitos densos (EDD) y glomerulonefritis C3 (GNC3).
 - Glomerulopatías C4.

7.3. Nefropatía IgA

También denominada como GN mesangial IgA o enfermedad de Berger.

■ Epidemiología

Es la glomerulonefritis más prevalente en todo el mundo, siendo más frecuente en las poblaciones asiática y caucásica. Es más frecuente en varones (2:1) y habitualmente debuta en la segunda o tercera década de la vida.

■ Etiopatogenia

El evento inicial en la patogénesis de la nefropatía IgA es el depósito mesangial de IgA con proliferación mesangial acompañante y hematuria como clínica principal de la enfermedad. Además, pueden observarse depósitos de IgG y complemento (C3) que tienen implicación en la gravedad de la enfermedad.

Aunque la etiopatogenia no se conoce por completo, se sabe que se puede producir depósito de IgA a nivel glomerular por diferentes mecanismos:

- La etiopatogenia más frecuente es la producción de **IgA1 deficiente en galactosa**. Esta IgA1 se encuentra en grandes cantidades en las mucosas de la vía aérea y digestiva. Se pueden formar IC circulantes (Ag-IgA1) ante antígenos alimentarios, bacterianos (infecciones respiratorias y digestivas) y otros alérgenos presentes en la vía aérea cuando se realiza

ejercicio físico o esfuerzo intenso. Debido a la mutación, estos IC no son reconocidos por el sistema retículo endotelial y terminan depositados en el mesangio glomerular. Estos estímulos antigénicos sobre las mucosas aumentan, además, la producción de IgA1 defectuosa, con niveles altos de IgA en suero.

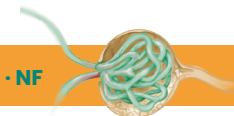
- La **IgA alterada** en algunos pacientes puede ser reconocida por el sistema inmunitario **como un autoantígeno**. En estos casos se forman IC circulantes de tipo autoinmune IgG-IgA1 o IgA-IgA1, que pueden producir un daño glomerular más agresivo.
- También existen casos en ausencia de mutación de la IgA1. Destacan los **pacientes cirróticos** que no procesan adecuadamente los IC circulantes de IgA o enfermedades como la **celiaquía** (anticuerpos antigliadina de tipo IgA) (Tabla 7.1). Otras asociaciones menos frecuentes son la dermatitis herpetiforme, artritis seronegativas, carcinoma de células pequeñas, tuberculosis diseminada, bronquiolitis obliterante, enfermedad inflamatoria intestinal y VIH.

	CAUSAS
Glomerulonefritis	Primaria: autoinmune-mutaciones-idiopática Secundaria: relacionada con enfermedades sistémicas
GN mesangial IgA	Primaria (> 60%): defectos en la glicosilación Secundaria: cirrosis, enfermedad celiaca, linfoma tipo MALT, etc.
Nefropatía membranosa	Primaria (> 75%): anticuerpos anti-PLA2R, THSD7A, otros Secundaria (< 25%): tumores de órgano sólido (pulmón, próstata, colon, melanoma...); infecciones (VHB, VHC, sífilis, lepra, parásitos, etc.); fármacos (AINE, captopril, anti-TNF α , litio, mercurio, penicilamina, fluconazol), otras (LES, síndrome de Sjögren, IgG4, etc.)
GN postestreptocócica	Secundaria: infección por <i>Streptococcus pyogenes</i>
Nefropatía de cambios mínimos	Primaria: idiopática, disfunción de linfocitos T (60-80%); mutaciones NPHS1, NPHS2 (5-10%). Secundaria: atopía (30%), AINE, linfoma de Hodgkin ► MIR 23-24, 143
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	Primaria: posible relación con anticuerpos antinefrina Genética: mutaciones NPHS1, NPHS2. Secundaria: hiperfiltración por obesidad (> 50%) ► MIR 12-13, 229 o pérdida de masa renal funcionante (reflujo, pielonefritis crónica, ERC, nefrectomía, etc.), anemia de células falciformes; toxicidad directa sobre el podocito (VIH, heroína, interferón, anabolizantes, bifosfonatos), parásitos (<i>Plasmodium falciparum</i> , <i>Schistosoma haematobium</i> , etc.) De origen indeterminado
GN mesangiocapilar	Mediada por Ig: gammopatías Mediada por Ig y complemento: VHC, crioglobulinemia, LES, endocarditis, etc. Mediada por complemento: glomerulopatías C3 y glomerulopatías C4 Sin depósitos: MAT

Tabla 7.1. Glomerulonefritis, etiopatogenia y principales asociaciones.

- Por último, se han implicado otros factores en la etiopatogenia de esta entidad, entre los que cabe destacar la **vía alterna del complemento y factores genéticos** (existe un patrón hereditario de esta enfermedad con herencia AD, pero penetrancia incompleta).

Los IC circulantes de IgA pueden producir activación tanto de la vía de las lectinas como de la vía alterna del complemento ► MIR 22-23, 34-IM y se puede objetivar discreto depósito de C3 glomerular que podría tener implicaciones pronósticas; sin embargo, la activación del complemento no es lo suficientemente importante como para ver descenso de C3 en sangre y no hay hipocomplementemia asociada.



Anatomía patológica

Con las diferentes técnicas de anatomía patológica se observará en esta entidad:

- **Microscopio óptico.** Proliferación mesangial difusa y expansión de la matriz (**Figura 7.1A**), es una GN proliferativa. En las formas más graves pueden observarse semilunas (5-10%).
- **Inmunofluorescencia.** Depósitos mesangiales de IgA+++ y C3+ (**Figura 7.1B**). En casos graves se puede ver depósito de IgG+ y en otras localizaciones como el subendotelio.
- **Microscopio electrónico.** Depósitos mesangiales electrodensos.

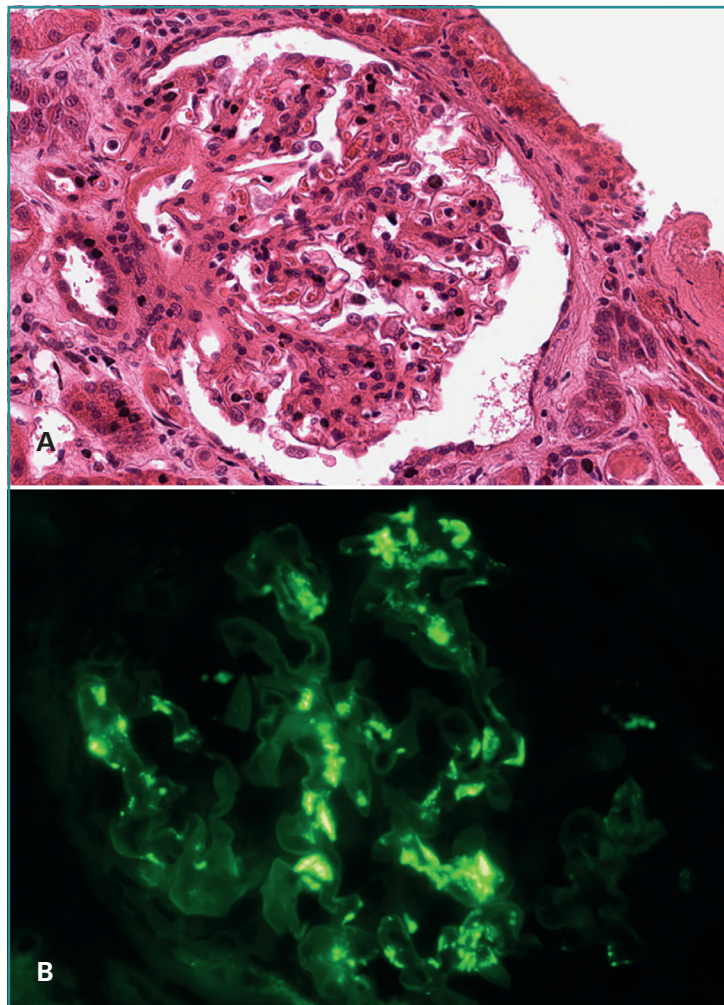


Figura 7.1. (A) Microscopía óptica (depósito y proliferación mesangial). (B) Inmunofluorescencia IgA de la nefropatía IgA (cortesía del Dr. Díaz Crespo).

Clínica

Los pacientes con nefropatía IgA pueden presentar los siguientes patrones clínicos:

- **Remisión espontánea** (5-15%).
- El 40-50% presenta **brotes de hematuria macroscópica** tras una infección respiratoria, una infección del tracto GI o un esfuerzo físico intenso (la hematuria ocurre en las primeras 24 horas sin existir período de latencia). Lo más característico es verlo **en relación con amigdalitis bacterianas o infecciones virales del tracto respiratorio superior**

► MIR 21-22, 151; MIR 16-17, 232; MIR 13-14, 123; MIR 12-13, 117.

- Curso lentamente progresivo: el 30-40% presenta **hematuria microscópica persistente y proteinuria leve-moderada con deterioro lento de FG**. Suele detectarse en exámenes de rutina.
- Curso rápidamente progresivo: menos de un 10% presenta **síndrome nefrótico (SN) o glomerulonefritis rápidamente progresiva**. De forma excepcional pueden debutar como **hipertensión maligna**.

Recuerda

- Ante un paciente que presenta hematuria macroscópica recidivante en brotes, coincidente con episodios de faringitis o similares, sin período de latencia, y con complemento normal, se debe pensar en una nefropatía IgA.

Diagnóstico

El diagnóstico está basado en la clínica y en los datos de laboratorio. En el 30-50% de los casos se ha demostrado aumento de IgA sérica, pero este hallazgo no es lo suficientemente específico para establecer el diagnóstico. No suele existir hipocomplementemia, probablemente porque la activación es leve y el consumo no excede a la síntesis hepática.

El diagnóstico de certeza solo se consigue con la biopsia renal. Los pacientes que debutan con brotes de hematuria macroscópica y función renal conservada tienen buen pronóstico, y la biopsia renal se reserva para los pacientes con datos de mal pronóstico (presencia de proteinuria persistente y/o deterioro de FG).

Tratamiento

No existe tratamiento específico de la nefropatía IgA. El manejo debe centrarse en controlar la presión arterial y la proteinuria en los pacientes que desarrollen esos síntomas (bloqueantes del SRAA + iSGLT2).

Los **corticoides en monoterapia** (prednisona o budesonida) están indicados si persiste la proteinuria > 1 g/día tras 3 meses de antiproteinúricos. La inmunosupresión intensiva (corticoides ± ciclofosfamida) se reserva para pacientes con deterioro rápido de la función renal.

La **amigdalectomía** puede ser beneficiosa en pacientes con faringitis de repetición.

Pronóstico

Son factores de mal pronóstico el desarrollo de insuficiencia renal, la aparición de hipertensión arterial, la edad avanzada y la proteinuria persistente (> 1 g/ día). En los pacientes con factores de mal pronóstico el riesgo de progresión a enfermedad renal crónica terminal (ERCT) es de aproximadamente el 20% a los 10 años del diagnóstico.

El papel de la hematuria en el pronóstico aún no está claramente establecido, pero los brotes de macrohematuria podrían ser un factor de buen pronóstico.

La desaparición de la microhematuria, acompañada de proteinuria $< 0,2$ g/día y FG estable se define como la remisión clínica de la enfermedad.

En los hallazgos de la biopsia renal, la denominada **clasificación de Oxford** o **score MEST-C** identifica las principales variables histológicas que se correlacionan con el pronóstico (a mayor puntuación peor pronóstico):

- Hiperplasia mesangial.
- Hiperplasia endocapilar.
- Glomerulosclerosis segmentaria.
- Atrofia tubular/Fibrosis intersticial.
- Presencia de semilunas.

La nefropatía IgA puede recidivar en el trasplante. La frecuencia varía mucho entre diferentes series. La recidiva histológica (no clínica) se calcula en un 60%, lo que podría estar sobreestimado por la mayor indicación de biopsias renales en los pacientes trasplantados.

7.4. Nefropatía membranosa

■ Epidemiología

La nefropatía membranosa (NM) es la causa más común de SN fuera de la edad infantil (20-35% de las biopsias renales de pacientes mayores de edad con SN). El pico de incidencia es en la 4.ª-5.ª década de la vida, y predomina en varones (2:1).

■ Etiopatogenia

La clave de esta entidad es la formación de IC en la vertiente subepitelial del podocito. Estos IC se forman *in situ*, fundamentalmente por la presencia de anticuerpos IgG circulantes dirigidos contra antígenos endógenos expresados en los procesos podocitarios, o, con menor frecuencia, contra antígenos circulantes que han atravesado la membrana basal glomerular y se han depositado en el subepitelio.

Existen dos tipos de nefropatía membranosa:

- **NM primaria** (70-80%). Antes llamada idiopática, hoy como autoinmune, por producir anticuerpos de tipo IgG contra distintos antígenos de los pedicelos. Los más relevantes son:
 - Receptor de la fosfolipasa A2 (PLA2R) de tipo M. Los anticuerpos anti-PLA2R son responsables del 70-80% de las NM primarias **MIR 16-17, 135**.
 - Trombospondina tipo 1 que contiene el dominio 7A (THSD7A). Hasta el 10% de los casos de NM negativos para anti-PLA2R. Muy asociado a tumores de órgano sólido.
 - Otros: exostosis 1/exostosis 2, NELL, semaphorina 3B, etc.
- **NM secundaria** (20-25%). Menos frecuente que la anterior. Se ha asociado a una gran variedad de condiciones, destacando los tumores de órgano sólido (**Tabla 7.1**). La eliminación del agente inicial o el tratamiento de la condición basal suele conllevar la resolución clínica.

Al tratarse de IC *in situ* la activación del complemento es mínima y pueden verse trazas de C3 alrededor del asa capilar, pero con complemento conservado en sangre.

■ Anatomía patológica

Con las diferentes técnicas de anatomía patológica se observará en esta entidad:

- **Microscopio óptico.** En etapas iniciales el glomérulo puede parecer completamente normal. Posteriormente, la lesión principal observada es engrosamiento difuso de la membrana basal glomerular que afecta a todos los glomérulos de forma global, en ausencia de hiperplasia significativa. En etapas intermedias son característicos los *spikes*: pequeñas prolongaciones de membrana basal extendiéndose entre los depósitos inmunes. La tinción que mejor observa estas alteraciones es la tinción de plata, ya que tiñe especialmente la membrana basal (**Figura 7.2A**).
- **Inmunofluorescencia.** Depósito granular de IgG+++ y C3+ en subepitelio, a lo largo de todas las asas capilares (**Figura 7.2B**) **MIR 15-16, 18**.
- **Microscopio electrónico.** Depósitos electrodensos en la vertiente subepitelial de la membrana basal y expansión de la membrana basal glomerular por depósito de nueva matriz extracelular entre los depósitos (*spikes*) (**Figura 7.2C**).

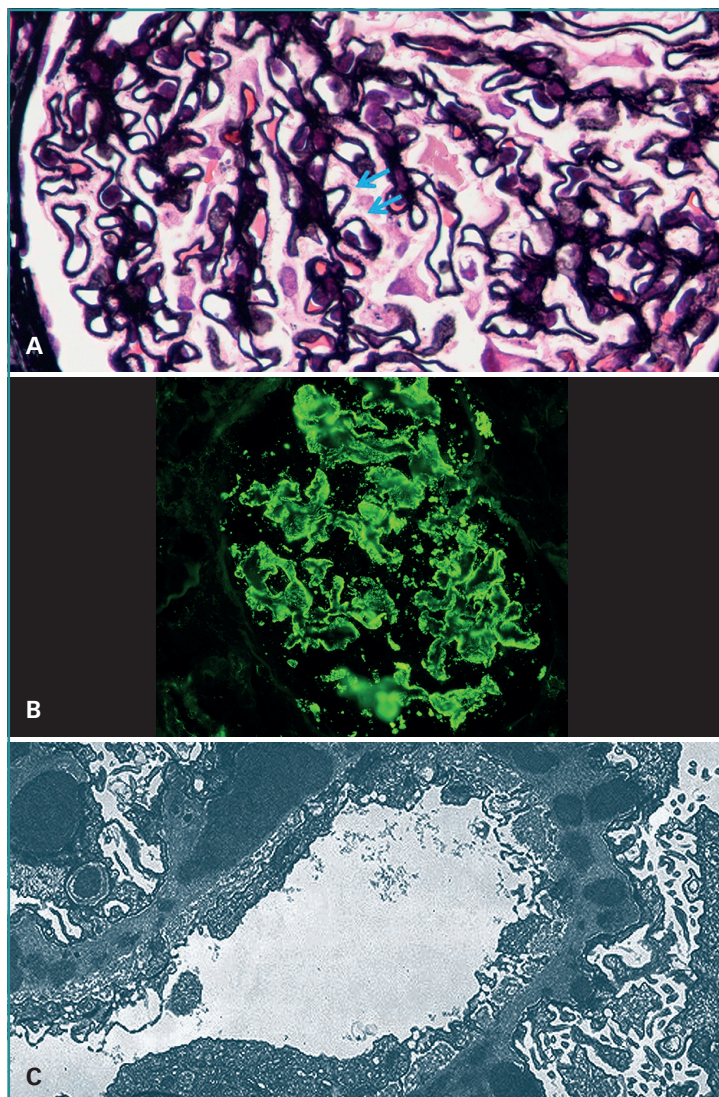
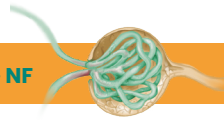


Figura 7.2. (A) Microscopía óptica: tinción de plata. Se observa engrosamiento de membrana basal y sus prolongaciones o *spikes* (flechas azules). En algunas zonas pueden verse los depósitos entre los *spikes* de membrana basal (cortesía de los Dres. Cannata y Barat). (B) IFD realizada con IgG. Se observan depósitos subepiteliales de IgG (cortesía de los Dres. Cannata y Barat). (C) Microscopía electrónica, detalle de depósito subepitelial y *spikes*.



Existen **cuatro estadios de nefropatía membranosa**. En el estadio I aún no se ven los *spikes*, en el II y III se ven *spikes* y engrosamiento de las asas capilares y en el IV ya se observan lesiones de esclerosis glomerular y fibrosis intersticial. No existe una correlación entre el número o el desarrollo de los *spikes* y el pronóstico, pero la presencia de lesiones irreversibles como la glomerulosclerosis y la fibrosis intersticial sí se asocian a mal pronóstico.

En aquellos casos en que se observe la presencia de depósitos a otros niveles (mesangiales y/o subendoteliales) añadidos a los subepiteliales característicos, se debe sospechar una forma secundaria de nefropatía membranosa.

■ Clínica

El 80% debutan con SN y el 20% restante con proteinuria variable. La forma más clásica de presentación es un SN con función renal conservada y sin HTA. Hasta el 50% pueden asociar microhematuria ► **MIR 14-15, 99**. La insuficiencia renal en el momento del diagnóstico es poco común, debe hacer sospechar complicaciones (hipovolemia, trombosis de vena renal...) y obliga a realizar el diagnóstico diferencial con otras entidades causantes de SN.

Recordar

- La nefropatía membranosa es la causa más frecuente de síndrome nefrótico en el adulto.

■ Diagnóstico

Se deben solicitar los anticuerpos anti-PLA2R. En caso de ser positivos (> 14 RU/mL) y debutar con presentación clásica, SN y FG conservado, se asume el diagnóstico de NM sin necesidad de biopsia renal. En el resto de las situaciones está indicado realizar una biopsia renal para llegar al diagnóstico de NM.

En todos los pacientes se deben descartar neoplasias e infecciones asociadas (incluso en pacientes anti-PLA2R positivos), mediante técnicas de imagen (radiografía o TC) y las serologías correspondientes.

■ Pronóstico

La **remisión espontánea** ocurre aproximadamente en el 30% de los pacientes con NM, en el 50-60% persiste la proteinuria con FG conservado y 10-20% mantienen proteinuria nefrótica con deterioro progresivo de FG hasta llegar a ERT.

Los principales factores de **mal pronóstico** son proteinuria > 3,5 g/día, título de anti-PLA2R > 150 RU/mL, caída del FG y datos de irreversibilidad en la biopsia renal (glomerulosclerosis / fibrosis intersticial). En ocasiones se realiza o se repite la biopsia a lo largo de la evolución de la enfermedad para evaluar el pronóstico.

La NM puede recurrir en el **trasplante renal** (alrededor del 40% de los casos).

■ Tratamiento

Todos los pacientes con NM deben recibir tratamiento del síndrome nefrótico, con antiproteinúricos (BSRAA + iSGLT2), hipolipemiantes, y un adecuado control de la presión arterial. El objetivo es conseguir una proteinuria < 1 g/día. No se recomienda el uso de anticoagulación profiláctica de rutina (si el paciente no tiene otra razón para la anticoagulación).

Si se trata de una NM secundaria es prioritario tratar la enfermedad de base.

Respecto al tratamiento inmunosupresor los corticoides en monoterapia no han demostrado eficacia y no se recomiendan ► **MIR 19-20, 113**.

Las guías vigentes recomiendan los siguientes tratamientos, establecidos en función del riesgo:

- **Riesgo bajo** (FG normal y proteinuria < 3,5 g/día con tratamiento antiproteinúrico): mantener antiproteinúricos.
- **Riesgo moderado** (FG normal y proteinuria nefrótica a pesar de 6 meses con antiproteinúricos): añadir rituximab o anticalcineurínicos.
- **Riesgo alto** (FG < 60 mL/min, proteinuria > 8 g/día, anti-PLA2R > 150 RU/mL): antiproteinúricos + corticoides + ciclofosfamida vs. rituximab.
- **Riesgo muy alto** con deterioro rápidamente progresivo de la función renal: antiproteinúricos + corticoides + ciclofosfamida.

7.5. Glomerulonefritis posestreptocócica

■ Epidemiología

Es una causa frecuente de síndrome nefrítico en niños (5-12 años) y se da principalmente en los países no desarrollados. Es más frecuente en varones que en mujeres (2:1) y su incidencia ha descendido en las últimas décadas.

Puede desarrollarse de forma esporádica o epidemiológica. La incidencia de GN postestreptocócica (GNPE) en niños infectados durante una epidemia de estreptococo del grupo A es de aproximadamente el 5-10% en las faringitis y hasta el 25% en las infecciones cutáneas (impétigo o erisipela). Ocasionalmente puede aparecer en adultos mayores de 60 años (sobre todo diabéticos).

■ Etiopatogenia

La GNPE está causada por un daño glomerular mediado por IC inducidos por varias cepas potencialmente nefritógenas del estreptococo β-hemolítico del grupo A de Lancefield.

Su etiopatogenia no es bien conocida, se produce tras un período de latencia pasada la infección y parece estar relacionada con el mal procesado de antígenos de la pared bacteriana del estreptococo, combinando **dos factores**:

- Determinados antígenos de la pared bacteriana del estreptococo pueden inducir la formación de ICC de todos los tamaños de tipo IgG que activan complemento y que al depositarse en diferentes zonas del glomerulo producen lesión aguda e inflamatoria del mismo.

- Determinados antígenos estreptocócicos nefritógenos pueden atravesar la MBG y alcanzar por sí mismos el subepitelio, para luego unirse con el anticuerpo (formando IC *in situ*) y activar el complemento.

Los dos antígenos nefritógenos más estudiados son el receptor de la plasmina asociado a nefritis (NAPlr) y la exotoxina B pirogénica del estreptococo (SpeB). Independientemente de la respuesta inmunitaria, tanto el SpeB como el NAPlr pueden activar la vía alterna del complemento (hallazgo característico de la GNPE) y mejorar la expresión y adhesión de moléculas.

Anatomía patológica

Con las diferentes técnicas de anatomía patológica se observará en esta entidad:

- **Microscopio óptico.** Glomerulonefritis proliferativa difusa con proliferación endocapilar prominente y numerosos neutrófilos (GN exudativa) (Figura 7.3A). La formación de semilunas es poco común (< 10%) y se asocia a peor pronóstico.
- **Inmunofluorescencia.** Depósitos de IgG y C3 distribuidos en un patrón difuso granular. Es característico el patrón en “cielo estrellado” cuando los depósitos se distribuyen en el mesangio, subendotelio y subepitelio (sobre todo en las fases tempranas) (Figura 7.3B).
- **Microscopio electrónico.** Pueden observarse los depósitos y células proliferando. Son además característicos los depósitos electrodensos subepiteliales denominados *humps* o jorobas, constituidos por C3, y que pueden identificarse con este microscopio (Figura 7.3C).

Recuerda

- Los *humps* son característicos de la GNPE, pero no son patognomónicos y pueden observarse en otras glomerulonefritis como en el LES, la crioglobulinemia o las glomerulopatías C3.

Clínica

La forma de presentación más característica es el síndrome nefrítico de inicio súbito con el antecedente de una infección por *Streptococcus pyogenes*, con un período de latencia entre ambas de 1-3 semanas en infecciones faríngeas y de 3-6 semanas en infecciones cutáneas ► MIR 20-21, 74. Este período de latencia es clave para diferenciarla de la nefropatía IgA en la que la hematuria coincide con la infección.

Suele cursar con síndrome nefrítico asociado a hipocomplementemia por la vía alterna. Debido a la latencia solo el 25% de los pacientes presentan cultivos positivos en garganta o piel. Respecto a la serología, títulos elevados de anticuerpos de antiestreptolisina O (ASLO), entre otros, evidencian la infección reciente, pero su ausencia no excluye el diagnóstico.

Recuerda

- Ante un síndrome nefrítico con descenso de C3 que aparece tras una faringitis aguda y con un período de latencia de 1-3 semanas, se debe pensar en una GN postestreptocócica ► MIR 20-21, 74.

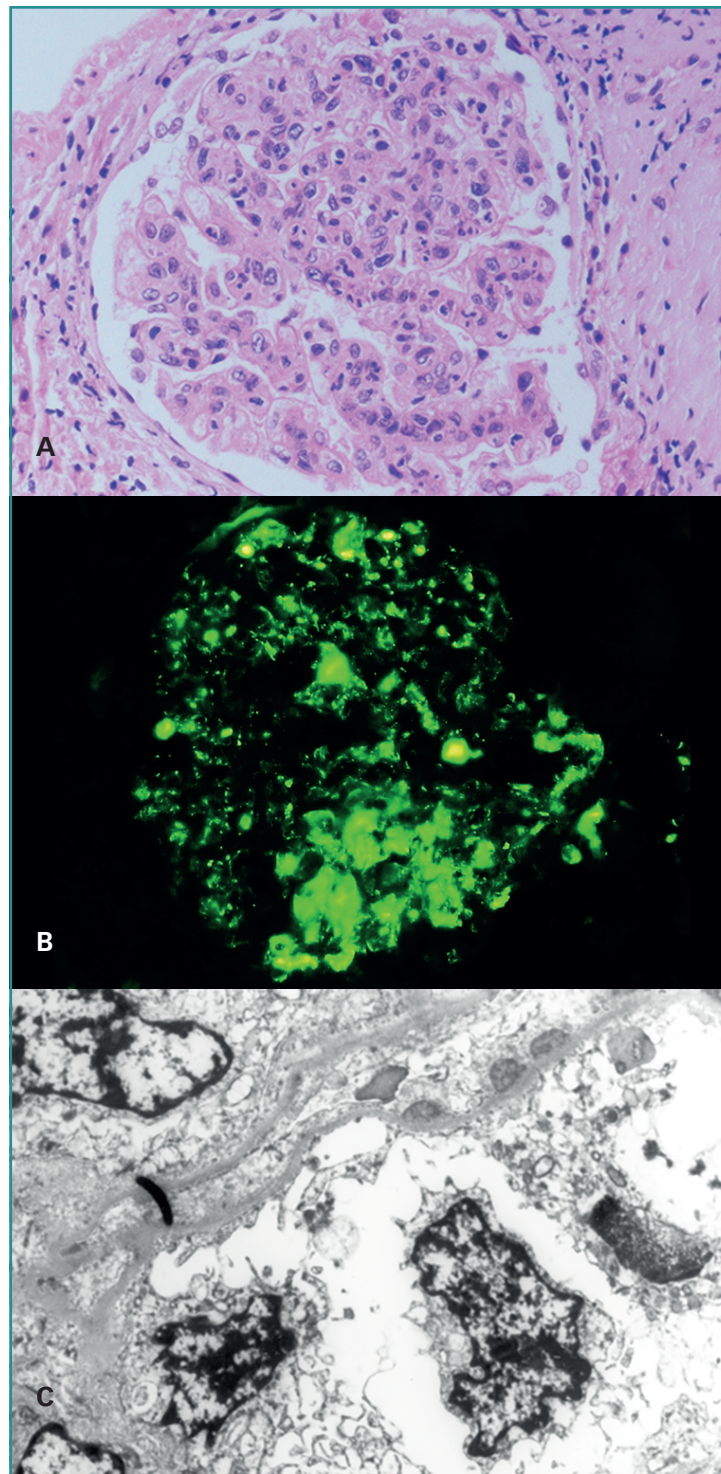
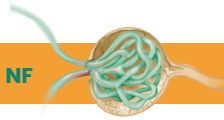


Figura 7.3. (A) Microscopio óptico: tinción de hematoxilina eosina. Patrón proliferativo endocapilar (cortesía de los Dres. Cannata y Barat). (B) IFD realizada con C3: depósitos a todos los niveles del glomérulo (cortesía del Dr. Díaz Crespo). (C) Microscopía electrónica, detalle de *humps*.

Diagnóstico

La GNPE normalmente se diagnostica basándose en la clínica descrita, y en la demostración de una **infección reciente por estreptococo β -hemolítico del grupo A**. No se realiza biopsia renal para confirmar el diagnóstico en la mayoría de los pacientes, ya que habitualmente la resolución del cuadro comienza en 1-2 semanas desde la presentación.



Las indicaciones de biopsia renal son:

- Sospecha inicial de otra GN hipocomplementémica
- Complemento persistentemente bajo (> 6 semanas).
- Episodios recurrentes de hematuria que sugieran nefropatía IgA.
- Elevación persistente o incremento progresivo de la creatinina sérica.

■ Tratamiento

No existe un tratamiento específico de la GNPE. El manejo consiste en tratamiento de soporte enfocado al manejo de la sobrecarga de volumen que causa las complicaciones clínicas (habitualmente con restricción de líquidos y sal, y uso de diuréticos).

La diálisis estará indicada en los pacientes con fracaso renal oligúrico y sobrecarga de volumen sin respuesta a diuréticos. Solo aquellos pacientes con cultivo positivo para *Streptococcus pyogenes* deben recibir antibiótico.

■ Pronóstico

La mayoría de los pacientes, particularmente los niños, presentan recuperación completa y resolución del proceso en las primeras dos semanas desde el inicio del cuadro (> 90%). Sin embargo, hay un pequeño porcentaje de pacientes que persisten con complicaciones renales (como HTA, proteinuria o cierto grado de insuficiencia renal).

7.6. Glomerulonefritis extracapilares o rápidamente progresivas

Aunque tradicionalmente se han clasificado dentro de GN primarias, actualmente la proliferación extracapilar se entiende como la expresión de daño glomerular grave con rotura de la MBG y formación de semilunas. Aun así, es conveniente conocer la clasificación en tipo I, II o III en función del tipo de daño glomerular:

- **Tipo I.** Mediada por IC *in situ* (enfermedad de Goodpasture).
- **Tipo II.** Mediada por ICC (LES, crioglobulinemia, nefropatía IgA o GNPE de mala evolución, etc.).
- **Tipo III.** No mediada por IC (ANCA vasculitis, MAT, etc.).

7.7. Nefropatía de cambios mínimos

La nefropatía de cambios mínimos (NCM) y la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) son podocitopatías, es decir, enfermedades glomerulares definidas por lesiones del podocito. Hay pacientes en los que coexisten ambos tipos de lesión en la histología y pacientes con lesiones de ECM que evolucionan con el tiempo a GEFS.

■ Epidemiología

La NCM es responsable del 80% de los casos de SN en menores de 10 años y hasta el 50% entre los 10 y 16 años. La incidencia en adultos es mucho menor, pero es causa del 10-20% de los casos de SN en adultos.

■ Etiopatogenia

La causa subyacente de la NCM no está clara. La evidencia acumulada sugiere que existe una disfunción sistémica de los linfocitos T que resulta en la producción de un factor de permeabilidad glomerular. Este factor circulante provocaría una inflamación local del slit podocitario, produciendo una marcada proteinuria y fusión de los procesos podocitarios.

Esta teoría se sustenta en observaciones como la remisión inducida durante la infección por sarampión (que modifica la inmunidad mediada por células T), la mayor frecuencia de esta entidad en los pacientes con linfoma de Hodgkin **MIR 23-24, 143** o atopia, y la excelente respuesta a esteroides.

La mayoría de los casos de NCM son formas idiopáticas en relación con este aumento de permeabilidad del *slit* podocitario (> 50%) aunque hay casos familiares descritos por mutación de genes que codifican para proteínas del *slit* podocitario. NPHS1 codifica para nefrina y NPHS2 codifica para podocina (10%) y hay casos secundarios en relación con fármacos (por ejemplo, AINE), neoplasias hematológicas (fundamentalmente el linfoma de Hodgkin **MIR 23-24, 143**), infecciones, historia de alergia (hasta en el 30% de los pacientes) y otros (**Tabla 7.1**).

■ Anatomía patológica

Con las diferentes técnicas de anatomía patológica se observará en esta entidad:

- **Microscopio óptico.** Glomérulo normal o con mínimo refuerzo mesangial. Los túbulos pueden presentar vacuolas de lípidos y proteínas en el interior de las células epiteliales tubulares (antiguamente se denominaba a esta entidad “nefrosis lipoidea” en relación con estos hallazgos). Los vasos y el intersticio no están afectados.
- **Inmunofluorescencia.** Lo característico es la ausencia de depósitos.
- **Microscopio electrónico.** Borramiento de los pedicelos por fusión de los mismos en los podocitos (**Figura 7.4**). Si bien esta lesión es característica y obligada para el diagnóstico histológico, no es exclusiva y puede encontrarse en proteinurias graves de cualquier etiología.

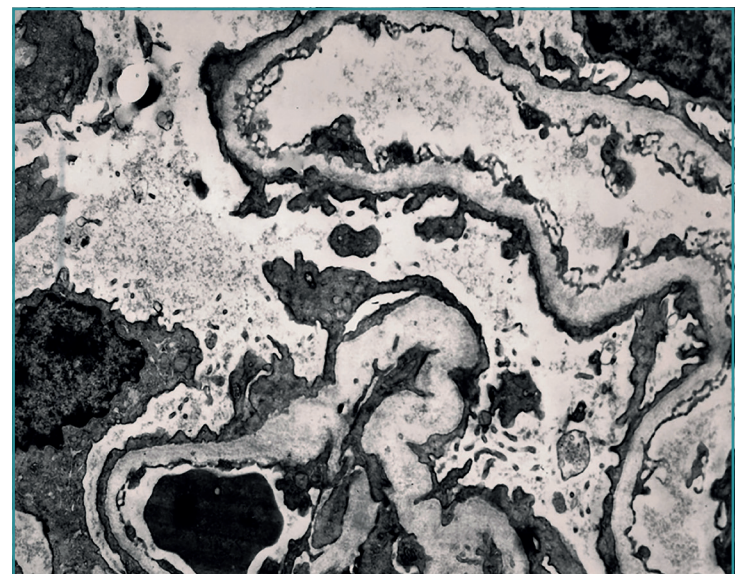


Figura 7.4. Nefropatía de cambios mínimos. Fusión pedicelar (cortesía del Dr. Díaz Crespo).

Clínica

En la mayoría de los casos la forma de presentación es el SN puro y selectivo ► **MIR 20-21, 166**, con albuminuria grave (hasta 15-20 g/día) y dislipemia marcada, a menudo después de una infección respiratoria o de una infección sistémica. El complemento es normal.

Ocasionalmente se acompaña de microhematuria (10-20%) y suele cursar con función renal conservada.

Recuerda

- La nefropatía de cambios mínimos es la causa más frecuente de síndrome nefrótico en el niño.

Diagnóstico

Ante un **síndrome nefrótico en el niño**, dado que la **causa más frecuente** es la NCM, se asume el diagnóstico de NCM y se inicia tratamiento. Si el curso no es el esperado y/o no existe una buena respuesta al tratamiento, se sospechará una etiología distinta (GEFS) y estaría indicada la realización de biopsia renal ► **MIR 15-16, 155**.

En los adultos con síndrome nefrótico de etiología incierta está indicada la realización de biopsia renal desde el primer momento.

Tratamiento y pronóstico

El tratamiento es empírico con **corticoides** (1 mg/kg/día, máximo 80 mg/día), entre 4 y 16 semanas, con posterior pauta descendente, consiguiéndose una remisión completa de la proteinuria en alrededor del 90% de los pacientes ► **MIR 20-21, 166**.

Las **recidivas** se tratan con **nuevo ciclo de corticoides**. En recaídas frecuentes (dos o más recaídas en 6 meses o > 4 recaídas en un año), se debe valorar la biopsia renal y el tratamiento con otros inmunosupresores (ciclofosfamida, ciclosporina o tacrólimus y, como última opción, rituximab).

El 30% de los SN corticorresistentes en la infancia son de causa genética, tienen peor pronóstico y suelen evolucionar a GEFS.

Entre los factores pronósticos de mala evolución se han sugerido recaídas frecuentes, presencia de proteinuria no selectiva, alteración de la función renal e hiperplasia mesangial.

7.8. Glomeruloesclerosis focal y segmentaria

La glomeruloesclerosis focal y segmentaria, llamada también GEFS o GN focal y segmentaria, tiene como lesión característica la **esclerosis de parte del ovillo glomerular** (segmentaria), **con afectación de menos del 50% de los glomérulos** (focal) y habitualmente, inicio en la zona yuxtamedular.

Epidemiología

La GEFS es responsable del 20-30% de los SN en adultos y 7-10% de los SN en niños. Es la GN primaria más frecuente en Estados Unidos.

Etiopatogenia

Actualmente la GEFS se divide en cuatro categorías (**Tabla 7.1**):

- GEFS primaria.** Se asocia a SN completo, muchas veces de origen brusco con borramiento difuso de los procesos podocitarios en la biopsia. No se conoce su origen, pero se postula que podría estar relacionado con la presencia de anticuerpos antinefrina. Puede recurrir en las primeras horas postrasplante.
- GEFS genética.** Lesión podocitaria de causa genética relacionada con mutaciones de NPHS1 (codifica para la proteína nefrina), NPHS2 (codifica para la proteína podocina) y, con menor frecuencia, otros genes que codifican para proteínas del *slit* podocitario. Comienza como una NCM típicamente corticorresistente y evoluciona a GEFS.
- GEFS secundaria.** Es la forma más frecuente. Puede deberse a lesión tóxica directa del podocito (heroína, VIH, parvovirus, CMV, SARS-CoV-2, etc.), pero en la mayoría de los casos es el resultado de una respuesta adaptativa a la hiperfiltración, siendo las causas más frecuentes la **obesidad mórbida y la pérdida de masa renal funcionante**. La hiperfiltración conduce a la hipertrofia glomerular con aparición de proteinuria. La albuminuria mantenida se comporta como un tóxico contra el podocito y acaba provocando lesiones de esclerosis. La lesión típica de la diabetes y la HTA tiene características comunes con esta GN porque en ellas también hay lesiones de esclerosis provocadas por la pérdida de albúmina en orina, pero en estos casos las lesiones suelen ser globales y difusas (glomeruloesclerosis difusa diabética y nefroangioesclerosis).
- GEFS de causa indeterminada.** Cursa con proteinuria sin SN. En la biopsia presenta borramiento segmentario de los podocitos, pero sin evidencia de causa secundaria. Se desconoce su etiopatogenia.

Recuerda

- La GEFS se asocia a la obesidad, al VIH y a la adicción a la heroína.

Anatomía patológica

Con las diferentes técnicas de anatomía patológica se observará en esta entidad:

- Microscopio óptico.** Esclerosis segmentaria en < 50% de los glomérulos con fusión cicatricial entre el epitelio parietal y visceral (**sin-equia**) (**Figura 7.5**). Los glomérulos yuxtamedulares son los más comprometidos por la lesión segmentaria. Es frecuente encontrar focos de atrofia tubular y fibrosis intersticial. En función de la clasificación de Columbia se distinguen varios tipos histológicos de GEFS, siendo la variante *tip lesion* la de mejor pronóstico (afectación de polo tubular) y la variante "colapsante" la de peor pronóstico (colapso de las luces capilares).

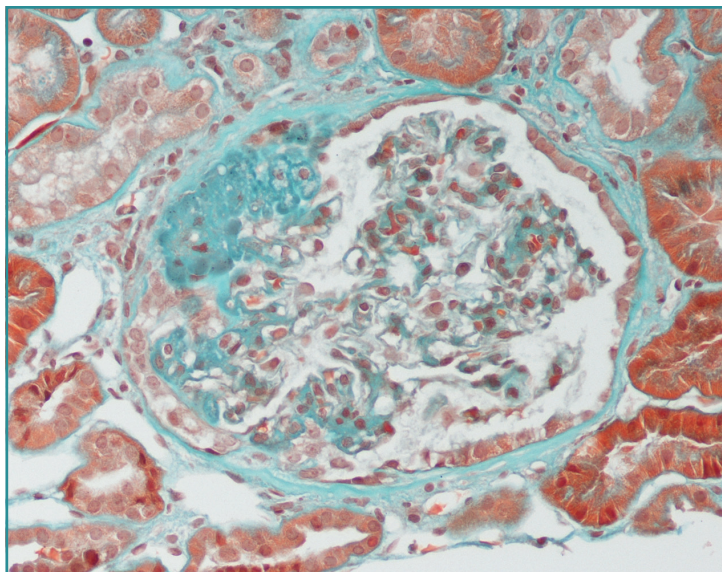
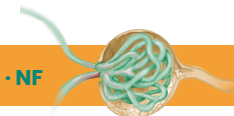


Figura 7.5. Microscopía óptica: tinción tricrómico de Masson. Esclerosis segmentaria glomerular (cortesía de los Dres. Cannata y Barat).

- **Inmunofluorescencia.** Los glomérulos no muestran depósitos de inmunoglobulinas o fracciones del complemento. En los segmentos de lesión se pueden ver depósitos leves e inespecíficos de IgM+, IgG+ o C3+.
- **Microscopio electrónico.** Muestra borramiento difuso o parcheado de los procesos podocitarios en función del tipo de GEFS, habitualmente difuso en la GEFS primaria y genética, y parcheado en las causas secundarias y en la GEFS de causa indeterminada.

■ Clínica y diagnóstico

Los pacientes con GEFS suelen presentar proteinuria nefrótica no selectiva (60-75%), HTA (45-65%), hematuria microscópica (30-50%) y deterioro de FG (25-50%). En la GEFS secundaria es frecuente ver proteinuria en rango nefrótico, pero en ausencia de SN completo (albúmina sérica normal, ausencia de edemas).

Para realizar un diagnóstico de certeza es necesaria la realización de una **biopsia renal**.

■ Tratamiento

El objetivo del tratamiento es la **remisión de la proteinuria**, por lo que se iniciará tratamiento con BSRAA + iSGLT2, especialmente eficaz en la GEFS secundaria a hiperfiltración ► **MIR 14-15, 101**.

En los **casos de GEFS secundaria** de causa tratable se debe realizar tratamiento específico del agente causal, como puede ser el tratamiento antirretroviral en el VIH.

En los **casos de GEFS primaria y GEFS de causa indeterminada** no se conoce un tratamiento eficaz. En pacientes con función renal normal y proteinuria de < 3,5 g/día, no se recomienda tratamiento inmunosupresor, ya que generalmente presentan buena evolución. En los casos más graves, la remisión espontánea es menor del 10%, estando recomendado el tratamiento con corticoides u otros inmunosupresores como ciclosporina, tacrólimus o micofenolato de mofetilo.

■ Pronóstico

En la mayoría de los pacientes tiene un **curso lento y progresivo**, pero si no se logra el control de la proteinuria, puede evolucionar a enfermedad renal crónica terminal.

La variante de GEFS colapsante, relacionada principalmente con la infección por VIH, tiene un curso más agresivo, con proteinuria más grave y más rápida evolución a ERCT. La GEFS primaria es la GN que más rápido puede recaer en el trasplante renal con proteinuria nefrótica en las primeras 48-72 horas postrasplante. Se puede manejar con plasmáferesis, aunque el pronóstico a medio plazo es malo.

Recuerda

- La mayoría de las glomerulonefritis pueden recaer en el trasplante renal, pero la que recidiva con mayor frecuencia es la enfermedad de depósitos densos (glomerulopatía C3) y la que lo hace a mayor velocidad es la GEFS primaria.

7.9. Nefropatías mediadas por inmunocomplejos y/o complemento con patrón de daño mesangiocapilar

El patrón mesangiocapilar (MC) se caracteriza por un engrosamiento de las asas capilares con típicas imágenes de doble contorno y desdoblamiento de la MBG. Es frecuente la proliferación y expansión mesangial acompañante. Este patrón puede estar provocado por diferentes patologías y el depósito puede ser de inmunoglobulinas, inmunocomplejos, complemento o ausencia de depósitos.

■ Clasificación y etiopatogenia

Las nefropatías mediadas por IC y/o complemento con MC se clasifican en función de distintos tipos.

- **Clasificación morfológica** (en desuso). Tradicionalmente se denominaban glomerulonefritis mesangiocapilares y se clasificaban en tres tipos según la localización de los depósitos en la microscopía electrónica:
 - **Tipo I:** depósitos mesangiales y subendoteliales (la más frecuente).
 - **Tipo II** o enfermedad de los depósitos densos: depósitos intramembranosos.
 - **Tipo III:** depósitos mesangiales, subendoteliales y subepiteliales.
- **Clasificación etiopatogénica.** Actualmente se prefiere hablar de nefropatías con patrón mesangiocapilar y se dividen en función del tipo de depósito:
 - **Patrón MC por depósito de inmunoglobulinas ± complemento:** podemos distinguir entre depósito de inmunoglobulinas y depósito de IC circulantes.
 - › Depósito de inmunoglobulinas: gammopatías monoclonales, disproteinemias.

- › Depósito de IC circulantes: pueden estar producidos por infecciones (VHC, VHB, nefritis del *shunt*, endocarditis), enfermedades autoinmunes (lupus, crioglobulinemia, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide) o con menor frecuencia de origen desconocido (idiopática). Los depósitos son mesangiales y subendoteliales y habitualmente estas entidades activan la vía clásica del complemento con depósito de C3 y C4 además del depósito de IC. En los casos agresivos de lupus, crioglobulinemia o endocarditis es frecuente la rotura glomerular con aparición de proliferación extracapilar.

- **Patrón mesangiocapilar por depósito de complemento.** Se relaciona con alteraciones de los factores reguladores de las vías del complemento, resultando en el depósito de C3 (glomerulopatías C3) o C4 (glomerulopatías C4) a nivel glomerular, sin depósito de inmunoglobulinas. Son más frecuentes las glomerulopatías C3 y de ellas la más frecuente es la **enfermedad de depósitos densos (EDD)**.

La EDD es una disregulación de la vía alterna del complemento, habitualmente causada por autoanticuerpos contra la enzima C3 convertasa, 80% C3 Nefritic factor (C3NeF), que estabilizan la enzima hiperactivando la producción de C3b. El exceso de C3b se deposita a lo largo de la membrana basal glomerular con depósito intramembranoso de C3 que forma las típicas imágenes de engrosamiento de la membrana basal y doble contorno.

La inmunofluorescencia será positiva para C3, pero negativa para inmunoglobulinas u otras fracciones del complemento. Existe otra variante menos frecuente de glomerulopatía C3, es la GNC3 en la que los depósitos de C3 no son intramembranosos sino mesangiales y subendoteliales.

- **Patrón mesangiocapilar sin depósitos.** Puede verse en entidades como las microangiopatías trombóticas o el síndrome antifosfolípido con daño endotelial grave acompañando al patrón mesangiocapilar. Es frecuente la rotura glomerular con aparición de proliferación extracapilar.

■ Anatomía patológica

Con las diferentes técnicas de anatomía patológica se observará en esta entidad:

- **Microscopio óptico.** Es característico el aspecto lobulado del glomérulo (**Figura 7.6 A**) y las imágenes de doble contorno y desdoblamiento de la membrana basal que se aprecian con la tinción de plata (**Figura 7.6 B**). Si hay depósito de IC es frecuente la proliferación mesangial muy marcada con extensión circunferencial del citoplasma del mesangio que rodea las asas capilares generando una imagen de "rail de tren". El depósito de IC en el subendotelio puede llegar a ser masivo estrangulando el capilar con imagen "en asa de alambre". En casos agresivos es frecuente la rotura glomerular con proliferación extracapilar acompañante.
- **Inmunofluorescencia.** Permite valorar si hay depósito de inmunoglobulinas y/o complemento (**Figura 7.6 C**). El tipo de depósito dependerá de la patología que ha generado el patrón mesangiocapilar; en el lupus se podrán ver todo tipo de Ig y fracciones del complemento (patrón de *full house*); en la crioglobulinemia habrá positividad para factor reumatoide (IgM, IgG), C3 y C4; en una gammapatía habrá Ig monoclónica con restricción para kappa o lambda; en una EDD solo C3 intramembranoso (adquiere una disposición típica llamada "en ristra de chorizo"); en la GNC3 habrá C3 en mesangio y subendotelio; o en una MAT, ausencia de depósitos.

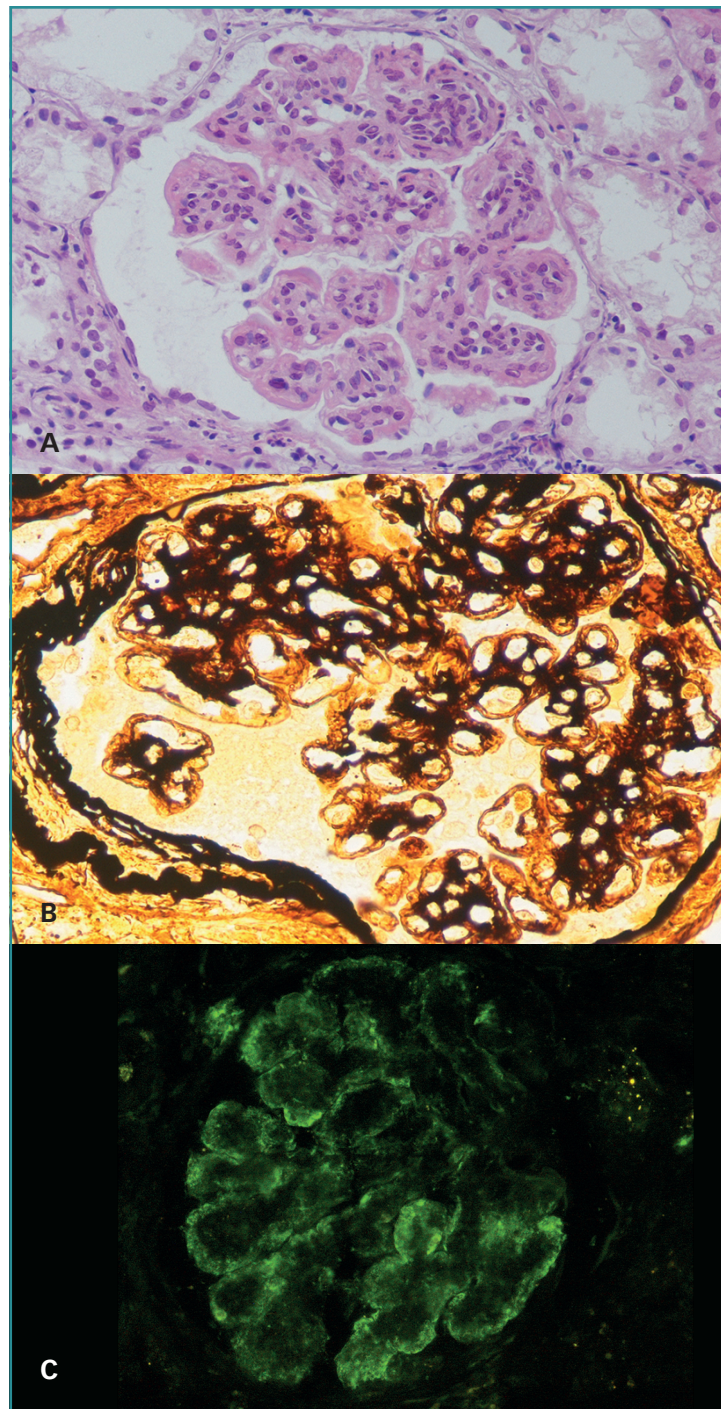
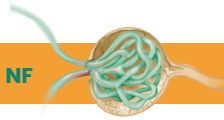


Figura 7.6. (A) Microscopía óptica, tinción HE. Patrón mesangiocapilar (lobulado); (B) Microscopía óptica, tinción de plata. Patrón mesangiocapilar (dobles contornos); (C) IFD con IgG. Depósitos mesangiales y en contorno de membrana basal (cortesía de los Dres. Cannata y Barat).

- **Microscopio electrónico.** Permite ver con más detalle la disposición de los depósitos, con especial utilidad en la EDD, pero en muchos casos no es imprescindible para el diagnóstico.

Recuerda

- Las glomerulopatías C3 se caracterizan por depósito intenso de C3, sin depósito acompañante de Ig. Este depósito de C3 será intramembranoso en la EDD y mesangial y subendotelial en la GNC3.



■ Clínica

La clínica dependerá de la patología desencadenante:

- El **patrón MC por depósito de IC** en mesangio y subendotelio suele debutar con SN impuro (con deterioro de FG y hematuria) e hipocomplementemia por vía clásica (descenso de C3 y C4), pero en casos graves puede debutar con SNi (con proliferación extracapilar en la histología).
- El **patrón MC en la EDD** típicamente cursa con SN, deterioro progresivo de FG e hipocomplementemia por la vía alterna (descenso de C3, con C4 conservado). Pueden verse drusas en la membrana de Bruch de la retina (degeneración macular) y se asocia a lipodistrofia parcial.

■ Diagnóstico

Aunque la clínica y los datos de laboratorio orientan sobre el origen del daño glomerular, para poder hablar de patrón mesangiocapilar es necesaria la realización de una biopsia renal.

■ Tratamiento

El manejo de la proteinuria se realizará con BSRAA + iSGLT2. El resto del tratamiento variará en función de la patología desencadenante.

- Si el patrón MC está mediado por IC, el manejo irá encaminado a tratar la enfermedad de base.
- En el caso de la EDD, la respuesta a los antiproteínúricos es muy pobre y no existe un tratamiento eficaz con evolución en muchos casos a ERCT. Dependiendo de las alteraciones de la vía alterna se han intentado diversas estrategias inmunosupresoras y tratamiento con plasmaféresis, pero con malos resultados. Se están estudiando diversos fármacos contra C3NeF y C3 convertasa.

La recurrencia en el trasplante varía en función de la enfermedad de base (más frecuente en gammapatías o glomerulopatías C3). **La EDD es la nefropatía que más recidiva en el trasplante** (80%) y existe una pérdida del injerto del 50% a 5 años.

A modo de resumen de todo lo estudiado en este capítulo, se exponen la **Tabla 7.2**, la **Figura 7.7** y la **Figura 7.8**.

	DISMINUCIÓN DE COMPLEMENTO	SÍNDROME NEFRÍTICO	SÍNDROME NEFRÓTICO	HEMATURIA MACROSCÓPICA
GN primarias	GNPE (C3) Patrón MC mediado por IC (C3 y C4) Glomerulopatías C3 (C3) Glomerulopatías C4 (C4)	GNPE GN con mala evolución y proliferación extracapilar (NigA de mala evolución, patrón MC mediado por IC con mala evolución...)	ECM GEFS NMB EDD	NigA GNPE
GN secundarias	Crioglobulinemia LES	Crioglobulinemia LES ANCA vasculitis Enfermedad de Goodpasture MAT Riñón de mieloma	Nefropatía diabética Amiloidosis Mieloma múltiple (proteinuria de B-J)	Púrpura S-H EPQA Hemoglobinuria paroxística nocturna

Tabla 7.2. Principales entidades causantes de hipocomplementemia, síndrome nefrítico, síndrome nefrótico y hematuria macroscópica ► **MIR 17-18, 131**.

PODOCITOPATÍAS

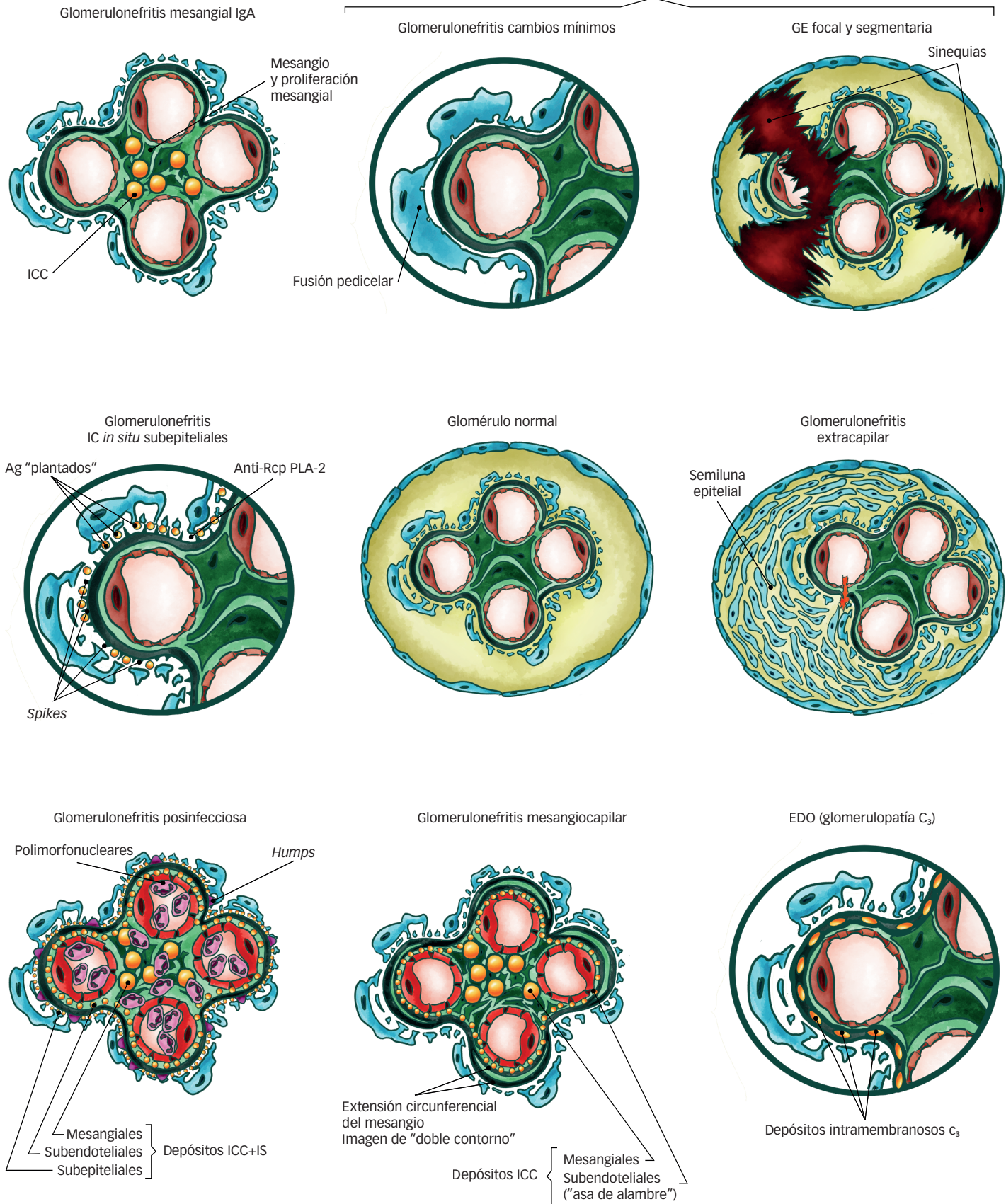


Figura 7.7. Histología de las glomerulonefritis.

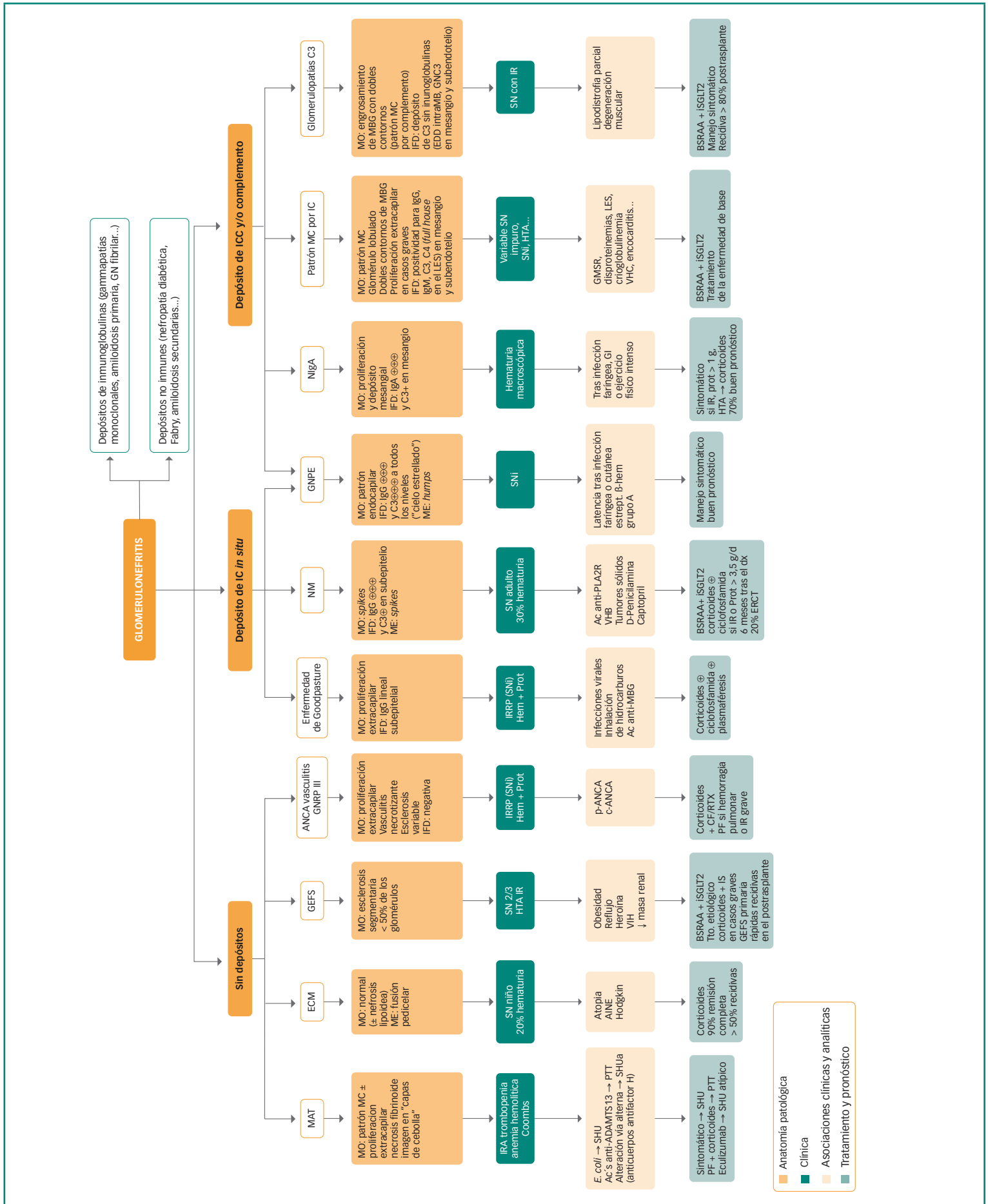
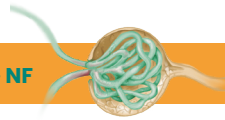


Figura 7.8. Glomerulonefritis.

Casos clínicos

Varón de 58 años remitido a la consulta de nefrología por proteinuria. En la analítica de sangre solicitada por su médico de atención primaria presenta Cr 1,3 mg/dL, urea 46 mg/dL, Alb 2,9 g/dL, Na 143 mEq/L, K 3,8 mEq/L. En la analítica de orina: Osm 305 mOsm/L, Na 75 mEq/L e índice proteínas/creatinina en orina de 4.600 mg/g. En la exploración física presenta leves edemas en ambos miembros inferiores. ¿Cuál de las siguientes entidades es más probable?

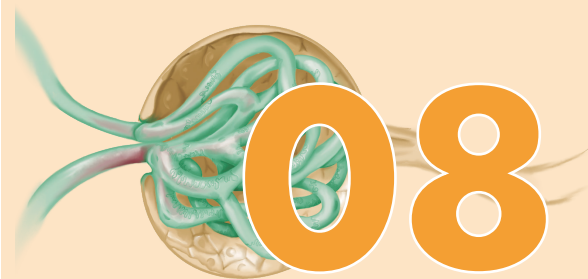
- 1) Glomerulonefritis mesangial IgA.
- 2) Glomerulonefritis membranosa.
- 3) Glomerulonefritis postestreptocócica.
- 4) Glomerulonefritis por cambios mínimos.

RC: 2

Varón de 4 años que acude a Urgencias por edemas en los miembros inferiores y en párpados. Se realiza analítica de sangre que presenta Cr de 0,5 mg/dL, urea 35 mg/dL, pH 7,34, HCO₃ 22 mEq/L, Na 133 mEq/L, K 4,2 mEq/L, Alb 2,0 g/dL, Mg 2,5 mg/dL, P 4,0 mg/dL. En la orina de 24 horas presenta albuminuria de 4 g/24 h. Ante la sospecha de síndrome nefrótico secundario a enfermedad por cambios mínimos se decide ingreso en nefrología y se inicia tratamiento con corticoides. A los 15 días el niño continúa con edemas generalizados y con índice proteínas/creatinina en orina de 5,8 mg/mg. ¿Cuál es la actitud más correcta?

- 1) Inicio de terapia de depuración extrarrenal.
- 2) Biopsia renal.
- 3) Continuar corticoterapia hasta completar 4 semanas.
- 4) Iniciar doble tratamiento inmunosupresor.

RC: 3



Afectación renal en las enfermedades sistémicas

Orientación MIR

Junto con el tema 7 (glomerulonefritis), este es otro de los temas más rentables y preguntados en el examen. Es fundamental conocer el tipo de daño glomerular más frecuente en cada una de las enfermedades sistémicas, prestando especial atención a la clínica típica de las vasculitis ANCA, a la histología de la enfermedad de Goodpasture, a las formas de daño renal en el mieloma múltiple y a las clases de nefropatía lúpica.

Preguntas MIR

- MIR 22-23, 136; MIR 22-23, 139; MIR 22-23, 202
- MIR 21-22, 152; MIR 21-22, 181-RM
- MIR 20-21, 113-RM; MIR 20-21, 121-RM
- MIR 19-20, 161
- MIR 18-19, 138
- MIR 17-18, 11; MIR 17-18, 93
- MIR 16-17, 92
- MIR 14-15, 104
- MIR 13-14, 103; MIR 13-14, 132
- MIR 12-13, 122

Conceptos clave

- ◉ La afectación renal de la púrpura de Schönlein-Henoch es indistinguible de la nefropatía por IgA.
- ◉ En el síndrome renopulmonar, siempre que exista hemorragia alveolar, el tratamiento debe incluir plasmaféresis, además de corticoides y ciclofosfamida/rituximab.
- ◉ En la enfermedad por anticuerpos anti-MBG existe un depósito de IgG lineal a lo largo de la membrana basal glomerular y alveolar, dando lugar a una GNRP y hemorragia pulmonar.
- ◉ En la nefropatía lúpica existe depósito de todas las clases de Ig (IgG, IgA, IgM) y factores del complemento de la vía clásica (C1q, C3, C4...).
- ◉ La forma más frecuente de daño renal en el mieloma múltiple es la proteinuria de Bence-Jones (pérdida de cadenas ligeras por orina) con daño tubular y en casos graves FRA por obstrucción intratubular por cilindros de cadenas ligeras (riñón de mieloma).
- ◉ La causa más frecuente de síndrome nefrótico en el mieloma múltiple en ausencia de proteinuria de Bence-Jones es la amiloidosis primaria, y la afectación renal más frecuente de la amiloidosis es la proteinuria.
- ◉ La amiloidosis primaria se distingue de enfermedad por depósito de cadenas ligeras (o pesadas) por teñirse con rojo Congo (birrefringencia verde manzana con luz polarizada) y tioflavina T.
- ◉ Las GN relacionadas con la infección no tienen período de latencia (no son posinfecciosas) y mejoran al tratar la infección.
- ◉ En el síndrome de Alport existen alteraciones oculares (lenticono anterior), sordera neurosensorial y afectación renal con hematuria, proteinuria e insuficiencia renal progresiva. No recidiva en el trasplante renal.

8.1. Introducción

En este tema se estudia la patología renal más relevante de algunas enfermedades sistémicas. El resto de las enfermedades sistémicas con afectación renal se describen en temas específicos (nefropatía diabética, microangiopatías trombóticas, poliquistosis hepatorrenal, etc.). En la **Tabla 8.1** se puede ver un resumen de los depósitos encontrados en cada una de estas enfermedades.

El **síndrome renopulmonar** (o síndrome de Goodpasture) es la asociación de glomerulonefritis y hemorragia alveolar, independientemente de la causa; reservándose el término Enfermedad de Goodpasture cuando se debe a anticuerpos antimembrana basal glomerular (AMBG) (**Figura 8.1**).

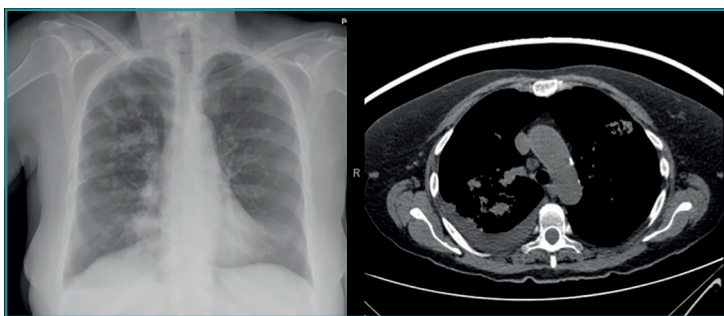


Figura 8.1. Hemorragia pulmonar en radiografía de tórax y TC, en el contexto de síndrome renopulmonar.

Existen varias causas de síndrome renopulmonar, entre las que destacan la enfermedad de Goodpasture, las ANCA-vasculitis, el LES, la crioglobulinemia o las microangiopatías trombóticas. El patrón más habitual de daño glomerular es la proliferación extracapilar con semilunas con deterioro de función renal rápidamente progresivo (GNRP) y la clínica más frecuente en el brote es el síndrome nefrítico.

Las GN extracapilares o GNRP se clasifican según el tipo de daño glomerular en cuatro tipos, y todas ellas pueden ser causa de síndrome renopulmonar:

- **Tipo I:** mediada por AMBG.
- **Tipo II:** mediada por inmunocomplejos circulantes.
- **Tipo III:** sin depósitos de inmunoglobulinas o pauci-inmune.
- **Tipo IV:** combinación de los tipos I y III.

Recordar

- Glomerulonefritis + hemorragia alveolar = síndrome renopulmonar

8.2. Vasculitis

Generalidades

Las vasculitis son un conjunto de enfermedades que se caracterizan por la presencia de un infiltrado inflamatorio leucocitario en la pared de los vasos, con daño sobre el endotelio, que da lugar a la pérdida de la integridad del vaso con hemorragias locales y al compromiso de la luz con isquemia distal y necrosis (véase la tabla de clasificación de las vasculitis en el manual de Reumatología).

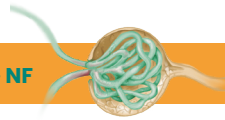
Pueden afectar a un único órgano o condicionar una patología sistémica con afectación multiorgánica con síntomas generales como síndrome constitucional, febrícula, artralgias, mononeuritis múltiple, etc.

Únicamente las vasculitis con afectación de pequeño vaso producen afectación renal glomerular, que histológicamente se manifiesta bajo la forma de GNRP.

PATOLOGÍA		DEPÓSITOS			
Microangiopatías trombóticas		Ausencia			
Vasculitis de pequeño vaso	ANCA Vasculitis	c-ANCA, p-ANCA (sin Inmunoglobulinas ni complemento)			
	IgA, Schölein-Henoch	IgA		Policlonales	+ C3
Enfermedad por AMBG (enfermedad de Goodpasture)		IgG LINEAL			± C3
Nefropatía lúpica		IgG, IgA, IgM			C3, C1q, C4
Crioglobulinemia	III	IgM + IgG policlonales			C3, C1q, C4
	II	IgM monoclonal	+ IgG policlonal		
	I	IgM monoclonal			
Gammapatías monoclonales y mieloma múltiple		Cadenas ligeras Cadenas pesadas Inmunoglobulinas		Monoclonal	± C3, C1q
Amiloidosis	AL AA	Fibras (8-10 nm)	Cadena ligera	Monoclonal	± C3
		SAA			
GN fibrilar		Fibras (16-24 nm)	IgG	Policlonal	± C3
GN inmuntactoide		Microtúbulos (30-50 nm)	IgG	Monoclonal	± C3
Glomerulopatía C3 (EDD y GNC3)		Ausencia de inmunoglobulinas			C3
Enfermedad de Fabry		Gb3			
Síndrome de Alport		Ausencia			
AMBG: anticuerpos antimembrana basal glomerular; EDD: enfermedad por depósitos densos; Gb3 globotriaosilceramida; GN: glomerulonefritis; SAA: proteína amiloide sérica.					

AMBG: anticuerpos antimembrana basal glomerular; EDD: enfermedad por depósitos densos; Gb3 globotriaosilceramida; GN: glomerulonefritis; SAA: proteína amiloide sérica.

Tabla 8.1. Depósitos presentes en la biopsia renal de las diferentes enfermedades sistémicas (rosa: monoclonal; verde: policlonal).



8.3. Vasculitis asociadas a ANCA (VAA)

■ Generalidades

Las vasculitis asociadas a ANCA (VAA) producen una glomerulonefritis sin evidencia de depósitos de inmunoglobulinas en el glomérulo (pauci-inmunes), siendo característica la positividad para anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) específicos antimieloperoxidasa (MPO) con patrón perinuclear en la inmunofluorescencia (p-ANCA) o antiproteína 3 (PR3), con patrón citoplásmico (c-ANCA).

Dentro de las VAA se han descrito **tres entidades** que presentan diferencias clínicas e histológicas:

- **Poliangeitis microscópica (PAM).**
- **Granulomatosis con poliangeitis (GPA, antigua granulomatosis de Wegener).**
- **Granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (GEPA, previamente Churg-Strauss)**

Su patogenia es compleja y parecen estar implicadas células T, células endoteliales, neutrófilos y monocitos, y la vía alterna del complemento con participación directa del complejo de ataque de membrana en el daño endotelial (aunque sin depósito de inmunoglobulinas ni complemento en el glomérulo).

La afectación renal en todas las VAA suele ser una GN pauci-inmune (sin depósitos) con necrosis focal y proliferación extracapilar con semilunas sin depósitos (GNRP III) ▶ **MIR 22-23, 202**, aunque existen patrones atípicos como la nefritis intersticial. Excepto en la PAM pueden existir granulomas en distintas localizaciones, pero son infrecuentes en la biopsia renal.

La microscopía óptica se utiliza para el diagnóstico, pero además tiene utilidad pronóstica al establecer el número de glomérulos afectados, el tipo de semilunas (celulares, fibrocelulares o fibrosas; **Figura 8.2**) y la esclerosis glomerular.

■ Epidemiología

En general, las vasculitis por ANCA son más frecuentes en la población caucásica. PAM y GPA son muchos más habituales que GEPA, que solo supone el 10% de las vasculitis. PAM es más común que GPA en el sur de Europa y en Asia, mientras que GPA predomina en el norte de Europa y Estados Unidos (países anglosajones).

La GPA y la GEPA suelen aparecer en la 4.ª/5.ª décadas y la PAM es más frecuente en pacientes mayores de 65 años.

■ Manifestaciones clínicas

La afectación renal se manifiesta de forma variable, desde cuadros de hematuria asintomática hasta el desarrollo de un síndrome nefrítico. En el contexto de un brote, lo más frecuente es la presentación como GNRP con semilunas en la biopsia renal.

Dentro de las manifestaciones extrarrenales, los síntomas más frecuentes incluyen astenia, fiebre, anorexia y pérdida de peso. La sintomatología respiratoria puede englobar tanto la vía superior como la inferior. La afectación pulmonar es frecuente, desde cuadros de tos leve hasta graves hemorragias alveolares con compromiso vital.

Otras manifestaciones son lesiones cutáneas (púrpura, livedo reticulares o nódulos), articulares, neurológicas, digestivas, cardíacas, etc. Pueden durar semanas o meses antes de que se alcance el diagnóstico.

- **PAM.** Es una vasculitis típica del paciente añoso, aunque se ha descrito en todas las edades. Se manifiesta con síntomas generales, GNRP y/o hemorragia pulmonar. Dos tercios de los pacientes presentan mononeuritis múltiple. No hay granulomas y casi el 90% tiene ANCA, la mayoría anti-MPO.
- **GPA.** Es una vasculitis que típicamente produce inflamación granulomatosa del tracto respiratorio superior e inferior, así como una GNRP pauci-inmune. Son más típicas las manifestaciones a nivel ORL (rinitis, sinusitis, úlceras nasales, nariz "en silla de montar") ▶ **MIR 21-22, 181-RM** y respiratorias (en forma de granulomas e infiltrados pulmonares que suelen estar cavitados). Más del 80% tiene ANCA, típicamente anti-PR3.
- **GEPA.** Es una vasculitis asociada frecuentemente a rinitis alérgica, asma y eosinofilia en sangre periférica. La afectación más frecuente es pulmonar (que puede incluir hemorragia alveolar y aparición de infiltrados pulmonares migratorios o evanescentes). Tanto la rinitis alérgica como el asma pueden aparecer años antes del diagnóstico de la vasculitis. Es la VAA con menor incidencia de afectación renal (20-40%). Los ANCA están presentes en un 30-50% de los casos, siendo típicamente anti-MPO.
- **Otras vasculitis.** La vasculitis ANCA limitada al riñón es histológicamente similar a la PAM, presentando la mayoría positividad para ANCA, de los que 80% son anti-MPO. El diagnóstico suele ser más tardío por no existir manifestaciones extrarrenales. También se han reportado casos de vasculitis por fármacos, que suelen ser ANCA positivas tipo anti-MPO (siendo los más asociados la hidralazina, el propiltiouracilo y otros anti-tiroideos, y la minociclina).

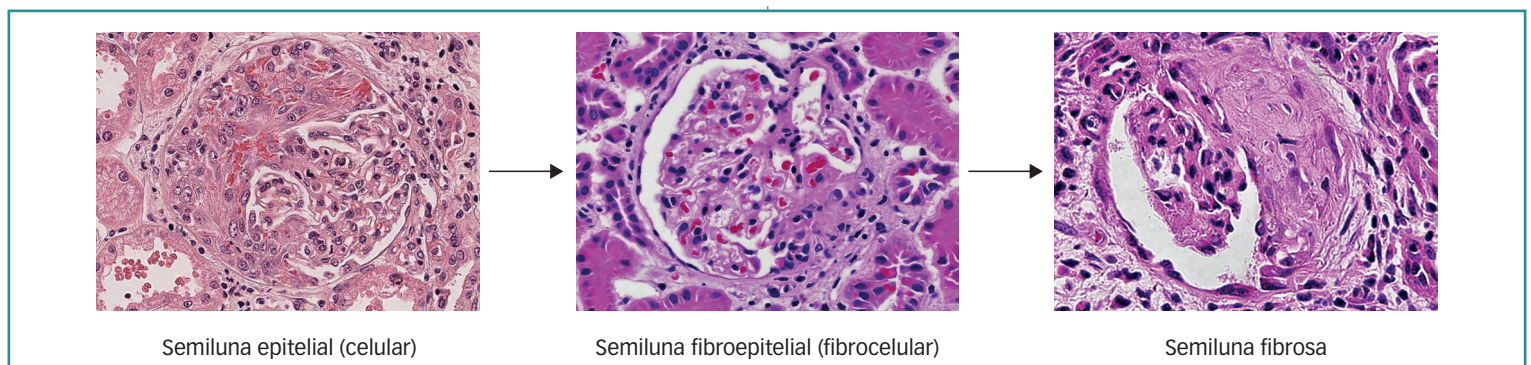


Figura 8.2. (A) Proliferación extracapilar en biopsia renal. Diferentes tipos de semilunas (cortesía del Dr. Díaz Crespo).

■ Diagnóstico

El diagnóstico de sospecha se basa en la clínica acompañada de positividad de ANCA, pero el diagnóstico de confirmación es histológico, generalmente por **biopsia cutánea o renal**. Es importante recalcar que el título de ANCA no se correlaciona necesariamente con la gravedad del brote.

El diagnóstico de presunción permite iniciar tratamiento de forma precoz, imprescindible en estas patologías, pero se debe obtener una biopsia lo antes posible para confirmarlo y evaluar el pronóstico.

Existen un 10% de pacientes con hallazgos clínicos e histológicos de VAA que presentan ANCA persistentemente negativos, debiendo tratarse como las formas con positividad para estos.

■ Tratamiento

El tratamiento debe instaurarse con la mayor precocidad posible para reducir la mortalidad y evitar lesiones irreversibles. El tratamiento se divide en una **fase de inducción** (3-6 meses) dirigida a inducir la remisión y una **fase de mantenimiento**, dirigida a consolidar la remisión y evitar las recaídas.

- **Tratamiento de inducción:** doble terapia inmunosupresora con corticoides asociados con ciclofosfamida o con rituximab ► **MIR 19-20, 161**. Recientes estudios han demostrado que el tratamiento coadyuvante con inhibidores del receptor del C5a (avacopan) podría resultar beneficioso en el tratamiento de inducción.
- **Tratamiento de mantenimiento:** una vez conseguida la remisión completa, se iniciará el dirigido a evitar recaídas, debiendo mantenerse entre 12-24 meses. La dosis de corticoides se disminuirá de forma progresiva. Los fármacos más utilizados en esta fase son rituximab y azatioprina. En pacientes que han precisado inicio de programa de hemodiálisis, no se recomienda tratamiento de mantenimiento.
- **Tratamiento de las recaídas:** igual que el tratamiento de inducción. Si la recaída se produce durante la fase de mantenimiento, se recomienda cambiar el fármaco que el paciente estaba recibiendo.

Existe acuerdo en añadir plasmáferesis al tratamiento en los pacientes con presencia concomitante de AMBG (GNRP tipo IV), así como en los pacientes con hemorragia alveolar. Hay más dudas sobre su papel en los casos de rápido deterioro de la función renal, donde la PF se reserva para pacientes sin esclerosis en la biopsia renal.

El pronóstico sin tratamiento es muy malo, especialmente en la GPA, con una mortalidad del 90% en los dos primeros años.

Recuerda

- La plasmáferesis es clave en el tratamiento de la enfermedad de Goodpasture y el brote de crioglobulinemia. En las vasculitis ANCA se asocia en casos de presencia de AMBG concomitante (GNRP tipo IV), hemorragia alveolar y con menor evidencia en casos de deterioro grave de FG sin datos de cronicidad en la biopsia.

8.4. Enfermedad por anticuerpos anti-MBG (enfermedad de Goodpasture)

Es un trastorno en el que existen anticuerpos contra la cadena $\alpha 3$ del colágeno IV (AMBG), resultando en una GN rápidamente progresiva con proliferación extracapilar. Junto con las ANCA vasculitis, supone una causa frecuente de síndrome renopulmonar.

■ Etiopatogenia y clínica

La mayoría de los casos son **idiopáticos**. Entre los factores de riesgo de esta enfermedad se encuentran la predisposición genética (HLA DR15 y HLA DR4) y determinados factores ambientales, como la exposición a hidrocarburos y tabaco. Son factores protectores los pacientes con HLA DR1 y DR7.

Los **anticuerpos generalmente son IgG1 e IgG3** frente al dominio NC1 de la cadena $\alpha 3$ del colágeno IV de la membrana basal. Estas cadenas se encuentran en otros órganos como en los alvéolos, la cóclea, el ojo, el plexo coroideo y algunos órganos endocrinos. Sin embargo, el daño está limitado al glomérulo y al alvéolo por la distribución de las cadenas alfa.

La presentación clínica en la mayoría de los casos es una insuficiencia renal rápidamente progresiva con síndrome nefrítico completo en el brote. En el 50% de los pacientes existe además hemorragia alveolar con disnea, tos, hemoptisis, infiltrados pulmonares en la radiología y un DLCO aumentado por la presencia de hemoglobina en los alveolos. La afectación pulmonar aislada es excepcional.

Puede existir anemia por el sangrado pulmonar prolongado, y es típica la ausencia de síntomas generales (como fiebre, pérdida de peso o artralgias).

■ Diagnóstico

Debe sospecharse en todo paciente con GN aguda o GNRP, particularmente si se acompaña de hemorragia pulmonar. El diagnóstico requiere demostrar la presencia de AMBG en sangre o en la biopsia renal (formación de IC *in situ*).

De todas formas, la realización de la biopsia renal está indicada en prácticamente todos los casos, ya que ofrece información sobre el pronóstico, lo cual puede influir en el manejo en función de la cronicidad y actividad de las lesiones (salvo contraindicaciones), para confirmar el diagnóstico (la sensibilidad de los anti-MBG en suero es variable) y evaluar el pronóstico (actividad/cronicidad).

Biopsia renal. En la MO se observa una GN proliferativa extracapilar con semilunas (GNRP I) y la inmunofluorescencia muestra depósito lineal intenso de IgG+++ (excepcionalmente puede haber fijación de IgM o IgA) a lo largo de los capilares glomerulares y ocasionalmente en los túbulos. La fijación de C3+ ocurre en el 75% de los casos (**Figura 8.3**) ► **MIR 22-23, 136**.

Los depósitos lineales de inmunoglobulinas pueden ocurrir en otras patologías como en la diabetes, en el trasplante renal, en la enfermedad por cadenas ligeras, en la nefropatía fibrilar o en el lupus; pero los depósitos suelen ser más débiles e inespecíficos.

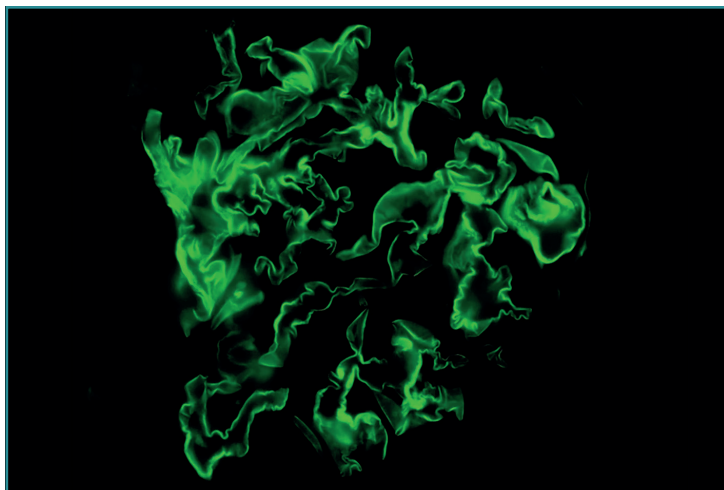
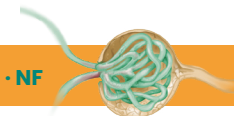


Figura 8.3. Inmunofluorescencia: depósito lineal IgG en enfermedad de Goodpasture (cortesía del Dr. Díaz Crespo).

■ Tratamiento y pronóstico

El pronóstico sin tratamiento es muy malo, con rápida progresión a enfermedad renal terminal y una elevada mortalidad. Dada la gravedad de la patología, el tratamiento debe iniciarse incluso sin esperar la confirmación histológica de la enfermedad.

El tratamiento consiste en prednisona y ciclofosfamida con la intención de frenar la formación de nuevos anticuerpos, y plasmaféresis para retirarlos de la circulación ► **MIR 13-14, 132**. En cuanto a la duración del tratamiento se mantiene entre 3-6 meses, con monitorización de AMBG (para comprobar que negativizan). Las recaídas y las recidivas son poco frecuentes, por lo que no se recomienda, en general, la terapia de mantenimiento.

Los factores pronósticos son la creatinina en el momento de la presentación, la necesidad de diálisis y el porcentaje y tipo de semilunas. El trasplante renal tiene buenos resultados con baja tasa de recurrencia de la enfermedad.

8.5. Vasculitis por IgA (púrpura de Schönlein-Henoch)

Es una **vasculitis leucocitoclástica sistémica de pequeño vaso** asociada al depósito de inmunocomplejos de IgA-1, que se caracteriza por la presencia de púrpura, artralgias, dolor abdominal y enfermedad renal. Es la vasculitis más frecuente en niños, pues ocurre generalmente en la infancia (3-15 años), y a diferencia del resto de vasculitis, la mayoría son autolimitadas. Puede también afectar a adultos, en los que el pronóstico es peor.

■ Clínica y etiopatogenia

La afectación renal y la patogenia son **similares a la nefropatía por IgA**.

Existe púrpura palpable por vasculitis leucocitoclástica cutánea (sin trombopenia ni coagulopatía [**Figura 8.4**]), artralgias o artritis transitoria y no deformante en más del 80% de los casos, manifestaciones digestivas en el 50% (dolor abdominal cólico, diarrea y sangrado intestinal en 20-30%) y la enfermedad renal ocurre en el 20-55% (más habitual y grave en adultos).

La clínica renal más frecuente es la microhematuria (ocasionalmente macrohematuria), pudiendo acompañarse de proteinuria. Puede desarrollarse IR progresiva en 10-15% de los casos, especialmente en adultos.



Figura 8.4. Púrpura cutánea.

■ Diagnóstico

En casos de presentación típica, el diagnóstico se basa en la clínica sin necesidad de confirmación histológica, pero en caso de presentación atípica o dudas con el diagnóstico diferencial realizaremos biopsia cutánea o renal en casos de deterioro de FG importante.

La **biopsia cutánea** suele ser suficiente para el diagnóstico y muestra una vasculitis de las vénulas poscapilares de la dermis papilar con depósito de IgA y C3. La histología renal es idéntica a la de la nefropatía por IgA (generalmente proliferación mesangial con o sin proliferación extracapilar) y la inmunofluorescencia muestra IgA+++, C3+.

■ Tratamiento

La mayor parte de los episodios se resuelven de forma espontánea con evolución benigna.

En lo referente a la afectación renal, las recomendaciones son las mismas que para la nefropatía IgA. En los casos más graves (insuficiencia renal grave, sangrado digestivo o brote articular de difícil manejo) se recomienda tratamiento con corticoides.

8.6. Nefropatía lúpica

■ Generalidades

El **lupus eritematoso sistémico** (LES) es una enfermedad autoinmune que puede afectar a cualquier órgano. Es más prevalente en mujeres (9:1), con una incidencia máxima entre los 25-30 años. La prevalencia de LES y la probabilidad de desarrollar nefropatía lúpica varía considerablemente entre diferentes regiones. La raza afroamericana tiene una presentación más temprana y peor pronóstico.

En su etiopatogenia parecen influir factores genéticos, infecciosos, hormonales y otros factores medioambientales. Todos ellos relacionados con defectos en la apoptosis y el procesamiento de detritus celulares del núcleo, contra los que se forman autoanticuerpos.

Hay afectación renal en gran parte de los pacientes en algún momento de su evolución (60%), siendo la nefropatía lúpica el mayor factor de riesgo de morbimortalidad global en el LES. El LES secundario a fármacos no suele afectar al riñón. El daño renal se produce por depósito de complejos inmunes, tanto inmunocomplejos circulantes como inmunocomplejos *in situ*. Estos inmunocomplejos contienen diferentes antígenos (ADN, histonas, restos de núcleos celulares, incluso componentes de la membrana basal glomerular). Se localizan en mesangio, subendotelio y subepitelio.

Anatomía patológica y clínica

La afectación glomerular es muy variable, por lo que tanto la clínica como la histología, difieren ampliamente entre pacientes. Lo más frecuente es la presencia de HTA, proteinuria en rango variable, microhematuria y deterioro de función renal.

La nefropatía lúpica se debe clasificar según los resultados de la **biopsia renal** ► MIR 14-15, 104. La clasificación tiene como objetivo la orientación en cuanto a pronóstico y tratamiento. En la clasificación actual de la *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society* (ISN/RPS) se diferencian seis clases.

Una misma paciente puede evolucionar en el tiempo de una clase a otra de nefritis lúpica, de forma espontánea o en respuesta al tratamiento.

- **Clase I. Nefritis lúpica mesangial mínima.** Es la forma más leve de nefropatía lúpica. La microscopía óptica es normal, pero se observan depósitos mesangiales en la inmunofluorescencia. La función renal está habitualmente conservada con sedimento normal o alteraciones leves del sedimento (hematuria/proteinuria).
- **Clase II. Nefritis lúpica proliferativa mesangial.** Hiperplasia mesangial y expansión de la matriz mesangial en la microscopía óptica, con depósitos inmunes mesangiales. Clínicamente suele cursar con hematuria y proteinuria moderada (rara vez produce SN) con FG conservado.
- **Clase III. Nefritis proliferativa focal lúpica.** Afectación de menos del 50% de los glomérulos que puede ser segmentaria o global. Típicamente los depósitos inmunes son subendoteliales y mesangiales con patrón mesangiocapilar y posible proliferación extracapilar acompañante. Clínicamente suelen cursar con proteinuria (hasta 1/3 con síndrome nefrótico), hematuria e insuficiencia renal. Es frecuente su evolución a nefritis lúpica difusa (clase IV).
- **Clase IV. Nefritis proliferativa difusa lúpica.** Afectación de más del 50% de los glomérulos que puede ser segmentaria o global y con frecuente proliferación extracapilar asociada al patrón mesangiocapilar. Además, pueden aparecer zonas de necrosis fibrinoide, cuerpos hematocitarios y asas de alambre. Clínicamente suele asociar deterioro de FG, HTA y puede debutar con alteraciones del sedimento, síndrome nefrótico o síndrome nefrítico. Es la forma histológica más frecuente en las biopsias del brote de nefritis lúpica y su pronóstico varía dependiendo del grado de lesiones de actividad vs cronicidad (20% de las pacientes con clase IV evolucionan a ERCT). Cuando en las clases III o IV se encuentran además depósitos subepiteliales se habla de clase III + V o clase IV + V.
- **Clase V. Nefritis lúpica membranosa.** Engrosamiento de la pared capilar glomerular por depósitos inmunes electrodenso subepiteliales, con o sin alteraciones mesangiales. En muchos casos pueden observarse spikes de forma similar a la nefropatía membranosa.

La mayoría de los pacientes presentan proteinuria en rango nefrótico. La función renal depende del momento de la evolución de la enfermedad renal (suele ser normal al diagnóstico y sufre deterioro progresivo a lo largo de los años).

- **Clase VI. Nefritis lúpica esclerosante avanzada.** 90% de glomérulos globalmente esclerosados sin actividad residual. Es el estadio final de la nefropatía lúpica.

En la histología se debe especificar la presencia/ausencia de lesiones activas o crónicas ("A" frente a "C"). La presencia de lesiones crónicas irreversibles empeora el pronóstico; por ejemplo, peor pronóstico si hay semilunas fibrosas que si se encuentra semilunas epiteliales. También se debe diferenciar la lesión segmentaria de parte del glomérulo con lesiones globales con afectación de todo el ovillo ("S" frente a "G").

En la inmunofluorescencia hay tinción para IgG en más del 90% de casos e IgA e IgM en el 60-70%. Se acompañan de C3 y C1q en el 80% de casos, siendo C1q la fracción del complemento más específica de nefritis lúpica. C4 es algo menos común y su tinción más débil. La presencia de las tres inmunoglobulinas con C3 y C1q es conocida como patrón full house, característico de la nefropatía lúpica (Figura 8.5).

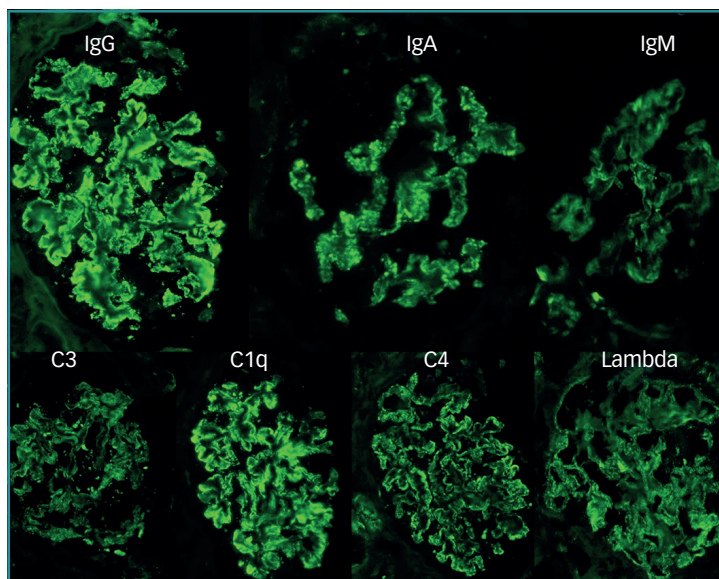


Figura 8.5. Inmunofluorescencia: Patrón de full house (cortesía de los Dres. Cannata y Barat).

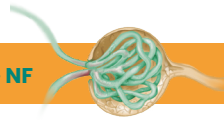
En la Tabla 8.2 se puede ver resumida la histología y clínica de las clases de nefropatía lúpica.

Diagnóstico

Ante datos analíticos de nefropatía lúpica se debe realizar biopsia renal. La información histológica, además de dar un diagnóstico de certeza, permitirá ajustar el tratamiento en función de los hallazgos y determinar el pronóstico.

Generalmente, la **biopsia renal** está indicada en pacientes con:

- Proteinuria > 500 mg/día.
- Sedimento urinario activo con hematuria, leucocituria o cilindruria.
- Aumento de creatinina sérica no claramente atribuible a otro mecanismo.



	CLASE I	CLASE II	CLASE III	CLASE IV	CLASE V	CLASE VI
MO	Normal	Proliferación mesangial	Proliferación mesangial y subendotelial Semilunas ocasionales	Proliferación mesangial y subendotelial Semilunas frecuentes	Engrosamiento difuso de la MBG Presencia de <i>spikes</i> (tinción de plata)	Esclerosis de más del 90% de los glomérulos
IFD (full house IgA, IgM, IgG, C3, C4, C1q)	Mínimo depósito mesangial	Depósito granular mesangial	Depósito mesangial y subendotelial, en < 50% de los glomérulos	Depósito mesangial y subendotelial, en > 50% de los glomérulos	Depósitos subepiteliales	Depósito no valorable por esclerosis
Clínica	Asintomática (o leve proteinuria y microhematuria)	Alteraciones del sedimento con FG normal	Alteraciones del sedimento y deterioro de función renal	HTA, hematuria, proteinuria importante y deterioro grave de FG	Proteinuria en rango nefrótico. FG conservado al inicio, con deterioro posterior	ERCT

En la biopsia: según evolución: A (lesiones agudas) o C (lesiones crónicas); y según extensión: S (segmentaria) o G (global).

Tabla 8.2. Clases de nefropatía lúpica ▶ MIR 14-15, 104.

Además, se verá hipocomplementemia por la vía clásica (C3 y C4 bajos) y positividad de distintos autoanticuerpos antinucleares. Los títulos de anticuerpos anti-ADN y la hipocomplementemia de C3 y C4 ayudan a monitorizar la actividad del lupus ▶ MIR 20-21, 121-RM.

■ Tratamiento

En todos los pacientes con LES sin contraindicaciones se recomienda el tratamiento con **hidroxicloroquina**.

El tratamiento ante la sospecha clínica y analítica se debe iniciar en cuanto sea posible y se debe hacer biopsia renal para realizar el ajuste del mismo y la valoración del pronóstico. Es muy frecuente que una paciente con nefropatía lúpica requiera varias biopsias renales a lo largo de su vida.

El tratamiento debe ajustarse a los hallazgos de la biopsia, según la clase de NL y la presencia de lesiones de actividad y/o cronicidad.

Todas las pacientes, salvo contraindicación, deben recibir un fármaco anti-malárico (hidroxicloroquina) y en caso de existir proteinuria ha de iniciarse tratamiento con bloqueadores del SRAA e inhibidores de la SGLT-2.

Tratamiento de inducción

El tratamiento de inducción varía según la clase de NL, tal como se refleja a continuación:

- **NL tipo I y II:** en la mayoría de los casos el tratamiento es conservador (sin inmunosupresores). Las manifestaciones extrarrenales deberán ser tratadas siguiendo las guías específicas.
- **NL tipo III y IV.** Bolos intravenosos de metilprednisolona (250-500 mg/día) durante tres días consecutivos (con posterior pauta descendente de prednisona oral) + micofenolato de mofetilo/ciclofosfamida. Recientemente otros fármacos han demostrado su eficacia. Según el perfil clínico (si presentan mala respuesta o mal pronóstico desde el inicio), se puede realizar triple terapia añadiendo:
 - Inhibidores de calcineurina (ICN): tacrolimus o **voclosporina** (análogo de la ciclosporina). Además de su acción inmunosupresora ambos tienen efecto antiproteinúrico.
 - **Belimumab:** anticuerpo monoclonal anti-BLYS, un factor estimulante de la proliferación de linfocitos B. Eficaz para disminuir las manifestaciones extrarrenales.
- **NL clase V:** triple terapia con corticoides, ICN (tacrolimus, voclosporina o ciclosporina) y micofenolato de mofetilo.

Tratamiento de mantenimiento

El tratamiento de mantenimiento consiste dosis reducida de corticoides (2,5-5 mg/d) + micofenolato de mofetilo / azatioprina, durante al menos 3-5 años.

■ Pronóstico

Entre los factores de mal pronóstico se encuentran la presencia de síndrome nefrótico, la insuficiencia renal en el momento del diagnóstico y la falta de respuesta al tratamiento. El 10% de las pacientes con nefropatía lúpica desarrolla ERCT.

Cuando la paciente inicia tratamiento renal sustitutivo suele disminuir la actividad autoinmunitaria y es raro encontrar brotes lúpicos en pacientes en diálisis.

8.7. Crioglobulinemia

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas (habitualmente del tipo IgM, con actividad anti-IgG) y componentes del complemento que precipitan con el frío, y suelen consumir complemento por la vía clásica.

El síndrome inflamatorio clínico asociado a la presencia en suero de crioglobulinas se define como crioglobulinemia.

■ Clasificación

Según el tipo de inmunoglobulina implicada se clasifica en:

- **Crioglobulinemia tipo I (5-25%).** Inmunoglobulinas de carácter monoclonal. Se asocian con frecuencia al mieloma o macroglobulinemia de Waldenström.
- **Crioglobulinemia tipo II (crioglobulinemia mixta esencial) (40- 60%).** Tienen un componente policlonal (por lo general IgG) y otro monoclonal (por lo general IgM). Clásicamente asociada a VHC, aunque su prevalencia ha caído en los últimos años y menos frecuentemente al VHB, virus de Epstein-Barr o VIH.
- **Crioglobulinemia tipo III (40-50%).** Ambos componentes (IgG e IgM) son de carácter policlonal. Suelen relacionarse principalmente con enfermedades del tejido conjuntivo, síndromes linfoproliferativos e infecciones crónicas (osteomielitis).

■ Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones renales varían según el tipo de crioglobulinemia. Las **distintas causas** subyacentes explican la alta variabilidad clínica. La proteinuria o la hematuria aisladas son más frecuentes que el síndrome nefrótico, el síndrome nefrítico o el fracaso renal agudo, pero en pacientes hospitalizados la presentación más frecuente es el síndrome nefrítico impuro con deterioro de FG, hematuria e hipocomplementemia por la vía clásica.

- **Crioglobulinemia tipo I.** Produce signos relacionados con hiperviscosidad dando lugar a fenómenos trombóticos y/o vasculitis por depósito de inmunocomplejos. Clínicamente produce fenómeno de Raynaud, isquemia digital, púrpura o síntomas neurológicos.
- **Crioglobulinemias tipo II y tipo III.** Cursan con síndrome constitucional, artralgias, neuropatía periférica y púrpura trombopénica y necrotizante (**Figura 8.6**). El fenómeno de Raynaud es menos frecuente. Se caracterizan por hipocomplementemia por la vía clásica.



Figura 8.6. Púrpura necrotizante.

■ Diagnóstico

La **biopsia renal** suele mostrar un patrón de mesangiocapilar con depósito de IgG, IgM, C3 y C4 en mesangio y subendotelio. Puede haber trombos capilares intraluminales, engrosamiento de la membrana basal glomerular (dobles contornos), depósito de inmunoglobulinas en asas capilares y depósitos subendoteliales en "huella dactilar" en el microscopio electrónico. Puede haber con frecuencia proliferación extracapilar.

■ Tratamiento

El **tratamiento** de las crioglobulinemias secundarias es el de la **enfermedad de base**. En la actualidad se considera el rituximab como fármaco de elección por su perfil de seguridad. El papel de los esteroides es controvertido. La ciclofosfamida se reserva para situaciones de riesgo vital en las que no se pueda/deba usar rituximab.

Se añade plasmaféresis si hay síndrome de hiperviscosidad, afectación visceral grave, hemorragia alveolar o GNRP.

La **Tabla 8.3** muestra los tipos de tratamiento que se pueden aplicar en el tratamiento de los diferentes tipos de vasculitis de pequeño vaso

	ENF GP	ANCA	LES	CRIO
Corticoides	+	+	+	+ (controvertido)
Ciclofosfamida (CF)	+	+	+	+
Micofenolato (alternativa a CF)	-	-	+	-
Rituximab (alternativa a CF)	En casos refractarios	+	En casos refractarios	+
Plasmaféresis	+	Si hemorragia pulmonar (o IR grave)	Si anemia hemolítica o hemorragia pulmonar	Si hiperviscosidad, afectación visceral grave o GNRP.

Tabla 8.3. Resumen del tratamiento del brote de diferentes vasculitis de pequeño vaso.

■ Pronóstico

Generalmente, el pronóstico se relaciona con la enfermedad de base o el desarrollo de complicaciones, principalmente, las infecciones o la enfermedad cardiovascular.

8.8. Poliarteritis nodosa

La poliarteritis nodosa es una vasculitis necrotizante que compromete arterias de mediano calibre, siendo típica la formación de micro aneurismas en los vasos afectados. La mayoría de los casos son idiopáticos, pero existe asociación con la infección por VHB, VHC o tricoleucemia. Es más frecuente en varones con un pico de incidencia en la sexta década de la vida.

La afectación renal aparece en más de la mitad de los pacientes. La enfermedad vasculorrenal es la entidad más frecuente (desde HTA hasta nefropatía isquémica). También se han descrito infartos renales o hematomas perirrenales por rotura de micro aneurismas.

El diagnóstico debería ser confirmado mediante **biopsia de un órgano afectado**, siendo la arteriografía renal o mesentérica una alternativa, al evidenciarse múltiples aneurismas e irregulares estenosis de los vasos afectados. No debe llevarse a cabo una biopsia renal de rutina.

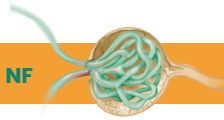
El tratamiento incluye corticoides asociados a otros inmunosupresores en función de la gravedad (ciclofosfamida, azatioprina o metotrexato si la función renal está conservada) y bloqueantes del SRAA para el tratamiento de la HTA.

8.9. Otras patologías autoinmunitarias

Otras patologías autoinmunes con afectación renal son las siguientes.

■ Artritis reumatoide

El **daño renal** en la artritis reumatoide puede ser consecuencia directa de la enfermedad o mucho más frecuentemente por la toxicidad de fármacos como los AINE (nefrotoxicidad, nefritis intersticial aguda y crónica, necrosis de papila, etc.).



El daño renal observado incluye una amplia variedad de entidades con afectación tanto glomerular como tubulo-intersticial. Las más frecuentes son la nefropatía membranosa, patrón mesangiocapilar mediado por inmunocomplejos, la enfermedad de cambios mínimos, nefropatía IgA, nefropatía por analgésicos y nefritis intersticial. También puede encontrarse amiloidosis AA cursando habitualmente con proteinuria e insuficiencia renal ▶ MIR 20-21, 113-RM.

■ Síndrome de Sjögren

El **síndrome de Sjögren** se asocia típicamente a un **infiltrado linfoplasmocítico en glándulas salivales y lacrimales** que conduce a síndrome seco, pero puede afectar al riñón hasta en 2/3 de los pacientes en forma de nefritis intersticial y defectos de función tubular.

La **nefritis tubulointersticial crónica** es la manifestación renal más frecuente, caracterizada en la histología por un infiltrado tubulointersticial, a veces con granulomas, y en fases avanzadas fibrosis y atrofia tubular. Se manifiesta con insuficiencia renal, leves alteraciones del sedimento y defectos de función tubular (ATR tipo 1 hasta en el 25% de los pacientes, síndrome de Fanconi, diabetes insípida nefrogénica e hipopotasemia), pero puede llegar a evolucionar a ERCT. La enfermedad glomerular es mucho menos frecuente, generalmente con patrón mesangiocapilar o NM.

No existe un tratamiento específico en los pacientes con Sjögren y afectación renal. Se suelen emplear corticoides en monoterapia o combinados con otro inmunosupresor (que suele ser la ciclofosfamida).

El **diagnóstico es clínico y serológico**: los anticuerpos anti-Ro (SSA) y anti-La (SSB) son relativamente específicos del síndrome de Sjögren. El diagnóstico diferencial incluye otras patologías sistémicas que asocian nefropatía tubulointersticial: la enfermedad relacionada con IgG4, la enfermedad tubular autosómica dominante, la nefritis intersticial con uveítis (TINU) o la sarcoidosis.

■ Enfermedad relacionada con IgG4

Trastorno sistémico autoinmunitario de etiopatogenia desconocida que se caracteriza por un aumento de IgG4 (subclase 4 de la IgG) en suero y tejidos afectados. La mayoría se asocia a lesiones esclerosantes sistémicas con sialoadenitis, pancreatitis autoinmunitaria, fibrosis retroperitoneal y linfadenopatías.

La manifestación renal más frecuente es la **nefritis tubulointersticial** con un infiltrado inflamatorio con células plasmáticas, fibrosis intersticial y depósitos de IgG4 en la membrana basal tubular. En ocasiones se acompaña de nefropatía membranosa por IgG4. Generalmente existe un aumento de IgG total e IgG4, y puede asociar aumento de IgE, hipocomplementemia por la vía clásica y eosinofilia.

El tratamiento con **corticoides** suele ser eficaz.

■ Síndrome antifosfolípido

Tanto en el Síndrome antifosfolípido (SAF) primario como secundario lo más habitual suele ser la **oclusión de los vasos renales** con cambios isquémicos e infartos renales (hematuria y dolor lumbar) o microangiopatía trombótica con afectación glomerular e HTA grave. En los casos de SAF secundario (LES, otras enfermedades autoinmunitarias, fármacos, infecciones...), además puede haber daño glomerular por depósito de inmunocomplejos.

La hipercoagulabilidad del SAF se mantiene en los pacientes con enfermedad renal terminal como puede ser más trombosis del acceso vascular en hemodiálisis.

Los pacientes con microangiopatía trombótica (MAT) o trombosis deben tratarse con anticoagulación, pero el tratamiento con corticoides o plasmaféresis no está bien establecido.

Los pacientes con microangiopatía trombótica (MAT) o trombosis deben tratarse con anticoagulación, pero el tratamiento con corticoides o plasmaféresis no está bien establecido.

8.10. Glomerulonefritis relacionadas con infecciones

Las **infecciones** en general son responsables de múltiples patologías glomerulares por distintos mecanismos, entre los que destacan la formación de inmunocomplejos circulantes o *in situ*, daño directo por el microorganismo o también pueden actuar como desencadenantes de otras patologías subyacentes.

Respecto a las llamadas GN relacionadas con la infección:

- La **GN aguda postestreptocócica** se entiende como una entidad aparte por una característica diferencial que es el período de latencia desde que ocurre la infección estreptocócica hasta que se desarrolla el proceso inflamatorio del glomérulo.
- El **resto de GN relacionadas con la infección** ocurren por depósito de ICC mientras la infección está activa (no son posinfecciosas, son coinfecciosas).

En la **Tabla 8.4** aparece el diagnóstico diferencial entre la GNPE y otras GN asociadas a la infección.

GN POSTESTREPTOCÓCICA	GN RELACIONADAS CON OTRAS INFECCIONES
Faringoamigdalitis Impétigo-erisipela	Endocarditis Infecciones por <i>S. aureus</i> (piel y partes blandas en diabéticos, neumonías asociadas a VM) Osteomielitis Otras
Infancia	Adultos de edad avanzada
Latencia (14-21 días)	No latencia (infección ACTIVA)
Hipocomplementemia C3 (vía alterna)	Variable
Síndrome nefrítico	Variable (síndrome nefrítico/nefrótico/alteraciones del sedimento)
Diferentes patrones según el momento y la agresividad: • Patrón endocapilar (aguda) ± proliferación extracapilar • Patrón mesangiocapilar (subaguda/crónica) ± proliferación extracapilar	
IgG y + C3	Variable En <i>S. aureus</i> : depósitos predominantes de IgA e IgG (IgA dominante o codominante con IgG) + C3
Autolimitada. Tratamiento sintomático	Mejora al tratar la infección

Tabla 8.4. Diferencias entre GNPE y otras GN asociadas a la infección.

8.11. Mieloma múltiple y gammopatías monoclonales

La **gammopatía monoclonal o paraproteinemia** es una entidad que se caracteriza por la presencia de cantidades elevadas de inmunoglobulinas o fracciones de las mismas monoclonales en sangre, sintetizadas por clonas de linfocitos B maduros o de células plasmáticas.

El tipo de paraproteína sintetizada puede ser una inmunoglobulina completa o pueden ser cadenas ligeras o pesadas libres, o una combinación, tanto de estructuras enteras como de fragmentos truncados de las mismas.

En condiciones normales, durante el proceso de síntesis de inmunoglobulinas, se producen cadenas ligeras en exceso, que se pueden detectar en suero en cantidades reducidas. Por su pequeño tamaño se filtran libremente en el glomérulo y se reabsorben en su totalidad a nivel del túbulo proximal. Esta relación entre el riñón y las cadenas ligeras explica que este sea uno de los órganos que con más frecuencia se ve afectado en las gammopatías monoclonales, sobre todo cuando la paraproteína está compuesta predominantemente por cadenas ligeras.

El **daño renal causado por la paraproteína** puede presentarse de múltiples formas:

- Fracaso renal agudo.
- Insuficiencia renal crónica.
- Disfunción tubular.
- Proteinuria (ya sea asintomática o como síndrome nefrótico o nefrítico).

La forma de presentación dependerá del tipo y cantidad de paraproteína sintetizada. Además, puede existir daño renal secundario a la secreción de citoquinas, por infiltración tumoral, por el tratamiento de la enfermedad, etc.

La nefropatía asociada a gammopatías monoclonales puede ser la primera manifestación de las mismas, y no es extraño que se llegue al diagnóstico del trastorno hematológico a partir de los hallazgos obtenidos en el estudio de la nefropatía.

Aunque esta entidad se estudiará de forma más detallada en la manual de Hematología, no se debe olvidar el cuadro clínico típico del paciente con mieloma múltiple y afectación renal. Ante un paciente que acude a urgencias con dolor óseo generalizado, que presenta en la analítica anemia grave (déficit de eritropoyetina + invasión tumoral en la médula ósea), aumento de proteínas totales, deterioro de función renal e hipercalcemia, la sospecha es clara ▶ **MIR 22-23, 139** (recuerda que la insuficiencia renal se suele acompañar de hipo y no de hipercalcemia).

Ante un cuadro de estas características se solicitará una electroforesis en suero, y en caso de sospecha de una paraproteína en orina, la inmunofijación en orina.

En la actualidad también se disponen de métodos de inmunoensayo (inmunonefelometría) que permiten detectar y cuantificar cantidades pequeñas de cadenas ligeras libres κ y λ de forma independiente. En función de los hallazgos se realizará el diagnóstico de confirmación mediante biopsia de médula ósea.

La mayoría de los mielomas sintetizan una inmunoglobulina monoclonal (habitualmente IgG) y un exceso de cadenas ligeras que dan lugar al daño renal. Cuando un mieloma sintetiza exclusivamente cadenas ligeras sin inmunoglobulina completa se denomina mieloma de cadenas ligeras o mieloma de Bence-Jones y se asocia a hipogammaglobulinemia ▶ **MIR 13-14, 103**.

Recuerda

- Cuadro constitucional + anemia grave + hipercalcemia + dolores óseos + insuficiencia renal = mieloma múltiple.

Daño por inmunoglobulinas en el túbulo

Las cadenas ligeras lambda o kappa, debido a su pequeño PM pasan libremente la barrera de filtración glomerular, y al filtrarse en grandes cantidades sobrepasan la capacidad reabsortiva del túbulo proximal. La presencia de cadenas ligeras en la orina se denomina **proteinuria de Bence-Jones** y es la afectación renal más frecuente en el mieloma, con grado variable de daño a nivel tubular.

Es importante tener en cuenta que en estos pacientes **la tira reactiva de orina puede ser negativa**, pues la tira detecta albúmina y, en estos casos, la albuminuria es despreciable ya que la proteinuria se compone de cadenas ligeras en orina ▶ **MIR 18-19, 138**.

La toxicidad de las cadenas ligeras a nivel del túbulo proximal puede dar lugar a acidosis tubular tipo II o síndrome de Fanconi completo.

La proteinuria de Bence-Jones aumenta la **susceptibilidad a fármacos nefrotóxicos** y la administración de contraste yodado puede desencadenar un cuadro de FRA oligúrico.

Cuando se produce pérdida masiva de cadenas ligeras por orina, estas pueden llegar a precipitar dando lugar a un cuadro de FRA oligúrico llamado riñón de mieloma que puede precisar hemodiálisis urgente (**Figura 8.7**).

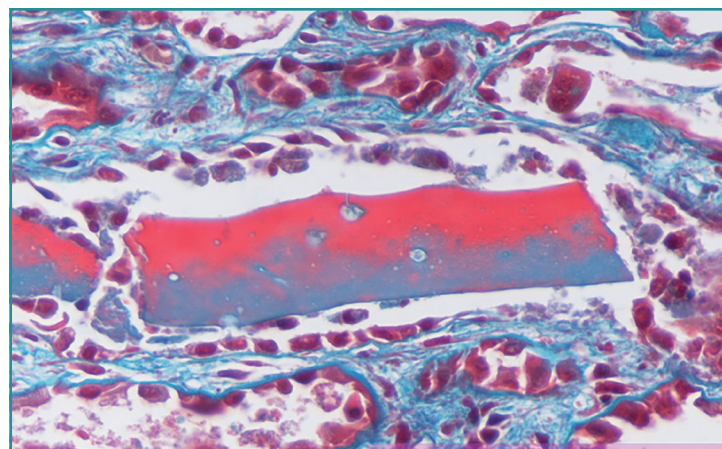
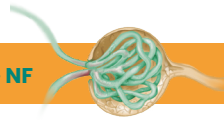


Figura 8.7. Microscopio óptico: tinción de tricrómico. Cadenas ligeras ocupando la luz tubular: riñón de mieloma (cortesía de los Dres. Cannata y Barat) ▶ **MIR 18-19, 138; MIR 17-18, 11**.



■ Daño por inmunoglobulinas en el glomérulo

En el mieloma también es posible ver **depósito glomerular** de cadenas ligeras o, menos frecuente, cadenas pesadas, produciendo un daño de la barrera de filtración. Es habitual que en estos casos la proteinuria sea fundamentalmente a expensas de la albúmina, llegando con frecuencia a alcanzar rango nefrótico, pero sin cadenas ligeras en la orina. **En estos casos la tira reactiva si será positiva.**

- La **amiloidosis primaria** o AL ocurre por depósitos fibrilares de fragmentos de cadenas ligeras mal plegadas, generalmente cadenas lambda (son más amiloidogénicas que las kappas, aunque excepcionalmente el depósito puede ser de kappa). Ocurre en el 7-10% de los mielomas.
- La **enfermedad por depósito de cadenas ligeras** es similar, pero los fragmentos de cadenas ligeras no son de material amiloide (son "depósitos monoclonales") y la mayoría son cadenas kappa. Se caracteriza por presentar depósitos también en la membrana basal tubular y de la cápsula de Bowman.
- La **enfermedad por depósito de cadenas pesadas** es muy poco frecuente, se caracteriza por depósito de cadenas pesadas que puede coexistir con depósito de cadenas ligeras kappa ("enfermedades por depósito monoclonal").

■ Otras formas de daño renal en el mieloma

Aunque la mayoría de los pacientes tienen **daño tubular** por cadenas ligeras, la insuficiencia renal en un paciente con mieloma múltiple suele ser de **etiología multifactorial**.

Destaca el daño renal por hipercalcemia (secundaria al aumento de resorción ósea, inducida por el factor activador de osteoclastos, IL-1), hiperuricemia o acidosis tubular renal tipo II. Con menor frecuencia de puede ver invasión renal por células plasmáticas (2% de los mielomas) o síndrome de hiperviscosidad (mielomas IgM, macroglobulinemia de Waldenström).

En la **Figura 8.8** y en la **Tabla 8.5** se resumen los tipos de afectación renal del mieloma.

El **tratamiento** del mieloma múltiple se detallará en el manual de Hematología (candidatos frente a no candidatos a trasplante de médula ósea), pero es importante destacar que la supervivencia de estos pacientes ha aumentado de forma significativa en la última década.

La hemodiálisis se debe realizar como parte del tratamiento de forma aguda o crónica cuando exista indicación, asociando en algunos casos diálisis largas con filtros de alta permeabilidad para poder eliminar cadenas ligeras durante la técnica depurativa.

Conviene indicar que las gammopatías monoclonales de significado incierto ocasionalmente pueden producir cadenas ligeras que dañen el riñón de forma similar al mieloma múltiple. En estos casos hablaremos de gammopatía monoclonal de significado renal (GMSR) y el tratamiento debe ser tan agresivo como si fuese un mieloma.

La GMSR puede dar lugar a la mayoría de las nefropatías descritas anteriormente, exceptuando la nefropatía por cilindros de cadenas ligeras, que es definitoria del mieloma múltiple sintomático.

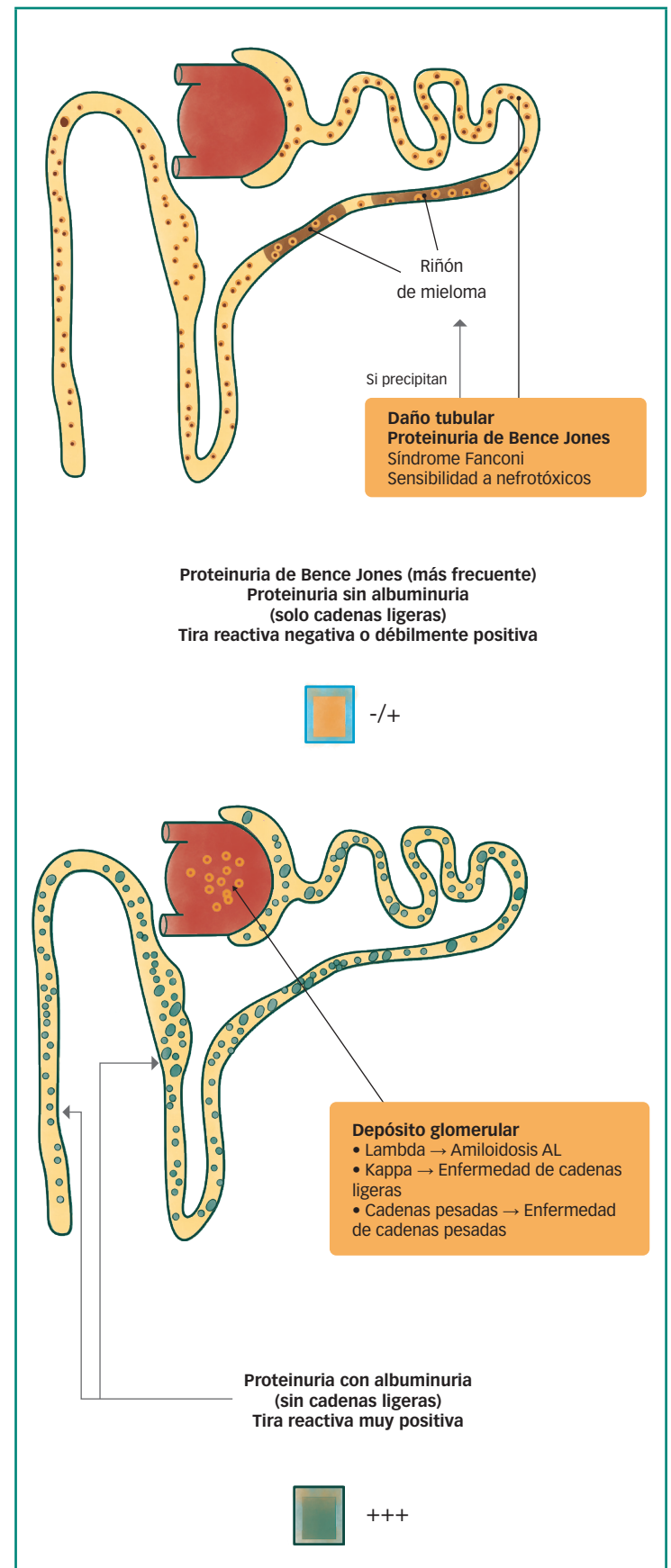


Figura 8.8. A: proteinuria de Bence-Jones. B: depósito glomerular.

CADENAS LIGERAS	SE FILTRAN	CADENAS LIGERAS EN ORINA (PROTEINURIA DE BENICE-JONES)	DAÑO DE CÉLULAS TUBULARES	SÍNDROME DE FANCONI	P R O T E I N U R I A	DE CL	Tira reactiva -/+
			DEPÓSITO EN TÚBULO	MAYOR SENSIBILIDAD A NEFROTÓXICOS (p. ej., contraste yodado)			
CP	NO SE FILTRAN	DEPÓSITO GLOMERULAR	LAMBDA → AMILOIDOSIS DE TIPO AL	RIÑÓN DE MIELOMA (cilindros de cadenas ligeras, FRA)		SIN CL	Tira reactiva +++
			KAPPA → ENFERMEDAD DE CADENAS LIGERAS				
			ENFERMEDAD DE CADENAS PESADAS				

CL: cadenas ligeras; CP: cadenas pesadas.

Tabla 8.5. Tipos de afectación renal del mieloma.

8.12. Enfermedades por depósitos fibrilares

Algunas glomerulopatías son secundarias al depósito de estructuras fibrilares en mesangio y/o capilares. Tradicionalmente se han clasificado en función de la tinción con rojo Congo en depósitos amiloides y no amiloides, pero los hallazgos distintivos de cada una son ultraestructurales en la microscopía electrónica.

Amiloidosis

Es un grupo de enfermedades que se caracteriza por el depósito extracelular de fibrillas insolubles derivadas de proteínas séricas normales mal plegadas que adoptan una configuración en lámina beta. Los depósitos de amiloide se identifican por su apariencia característica en el microscopio electrónico (fibras de 8-10 nm de diámetro dispuestas al azar) y su capacidad para teñirse con **rojo Congo** (da lugar a una birrefringencia verde manzana con luz polarizada) y tioflavina T (amarillo-verdoso intenso). Las fibrillas amiloides además tienen la capacidad de unir una proteína circulante llamada SAP o componente amiloide P sérico.

Hasta el momento, se han identificado 36 proteínas precursoras amiloidogénicas humanas, 14 de ellas con capacidad de afectación sistémica que, de forma natural o debido a mutaciones en su estructura, poseen la capacidad de cambiar su conformación, agregarse y formar fibrillas insolubles, que infiltran extracelularmente los tejidos, y son capaces de alterar gravemente la estructura y función de los órganos afectados e incluso, provocar la muerte.

En la actualidad esta enfermedad se clasifica por el tipo de proteína precursora fibrilar causante, que se designa con siglas que comienzan con la letra A (amiloidosis), seguida de la inicial de la proteína amiloidogénica específica (L para las cadenas ligeras, A para la proteína A, TTR para la transtiretina, etc.). Así la nomenclatura correcta para designar la enfermedad consistiría en añadir al término "amiloidosis" la proteína amiloidogénica causante (por ejemplo, amiloidosis AL, AA, etc.).

Los fragmentos de inmunoglobulinas, sobre todo las cadenas ligeras, son con diferencia la proteína precursora fibrilar más frecuentemente asociada a las amiloidosis sistémicas en países desarrollados, seguida a distancia de la amiloidosis por amiloide sérico (SAA) secundaria a procesos inflamatorios o infecciosos crónicos (5-10%).

Entre las formas infrecuentes de amiloidosis sistémica con afectación renal destacan las relacionadas con la proteína factor leucocitario 2 (ALECT2), formas mutadas de la proteína transtiretina (ATTR), cadena A del fibrinógeno, varias apolipoproteínas, lisozima y gelsolina. La incidencia de estas formas infrecuentes de amiloidosis es menor al 10% del total.

La **clínica** varía dependiendo de la localización de los depósitos, de la cantidad, y del tipo de amiloide. Típicamente veremos macroglosia, insuficiencia cardíaca, trastornos de la conducción, síndrome nefrótico, hepatoesplenomegalia, neuropatía periférica y autonómica o alteraciones de la coagulación.

La presentación más frecuente de la amiloidosis renal es la **proteinuria grave**, generalmente con síndrome nefrótico, todo debido al depósito glomerular de amiloide.

El **diagnóstico** de confirmación requiere una **biopsia tisular** que demuestre la presencia de amiloide. Se sugiere la biopsia por aspiración de la grasa subcutánea por ser menos invasiva y tener menos complicaciones que las biopsias de órganos. **MIR 12-13, 122**. Debido a su menor sensibilidad, en ocasiones se requiere biopsia de otros tejidos (recto, riñón, etc.).

En la biopsia renal, la amiloidosis AL presenta depósito de cadenas ligeras, rojo Congo +, birrefringencia verde manzana con luz polarizada (**Figura 8.9**). La tinción rojo Congo positiva con birrefringencia verde manzana permite hacer el diagnóstico diferencial con otras glomerulopatías nodulares: nefropatía de Kimmelstiel-Wilson en la diabetes, glomerulonefritis por otros depósitos fibrilares, entre otras. El diagnóstico específico del subtipo de amiloidosis se hace con técnicas de inmunohistoquímica (AL, AA, otros).

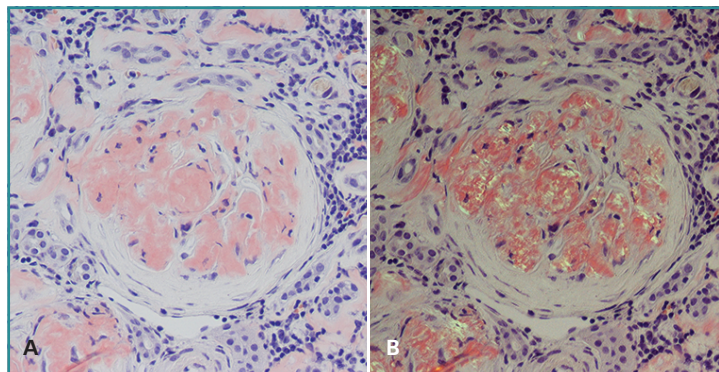
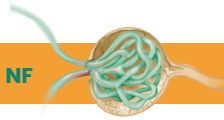


Figura 8.9. Depósito amiloide. (A) tinción de rojo Congo; (B) birrefringencia verde manzana (cortesía de los Dres. Cannata y Barat).



El **tratamiento** depende del tipo de amiloidosis y consiste en el tratamiento de la enfermedad de base (véase el manual de Hematología).

En general, las amiloidosis sistémicas tienen mal pronóstico: conducen a disfunción orgánica progresiva (cardíaca, hepática, renal) y la principal causa de muerte es infecciosa.

■ Glomerulonefritis fibrilar y glomerulopatía inmunotactoide

La GN fibrilar (85-90%) y la glomerulopatía (GP) inmunotactoide (< 15%) son enfermedades infrecuentes, que se caracterizan por depósitos fibrilares (fibras 16-24 nm o microtúbulos 30-50 nm, respectivamente) no amiloides que derivan de las inmunoglobulinas. Ambas se asocian a malignidad, gammapatías, enfermedades autoinmunitarias o infecciones y se presentan generalmente con proteinuria y síndrome nefrótico. En la **Tabla 8.1** se pueden repasar sus características de depósito principales.

El tratamiento consiste en el uso de antiproteinúricos en casos leves, el tratamiento de la enfermedad de base, o inmunosupresión, y ambas pueden recurrir en el trasplante.

8.13. Enfermedad de Fabry

La **enfermedad de Anderson-Fabry** (véase el manual de Pediatría) es el segundo trastorno más frecuente del almacenamiento de los lisosomas (después de la enfermedad de Gaucher). Es un error congénito del metabolismo de glucoesfingolípidos que se caracteriza por una deficiencia de alfa-galactosidasa A ligada al cromosoma X (Xq22.1), que resulta en la acumulación de globotriaosilceramida (**Gb3**) en los lisosomas.

Gb3 se acumula particularmente en el endotelio, células musculares lisas de los vasos y pericitos, dando lugar a oclusión vascular, isquemia e infartos. También existe acumulación de Gb3 en ganglios dorsales y autonómicos, cardiomiocitos, válvulas cardíacas y fibras del sistema de conducción, y en glomérulo, túbulo e intersticio.

Se manifiesta en la infancia o adolescencia con **hiposudoración, dolor neuropático, telangiectasias y angioqueratomas**. En los adultos existe afectación cardíaca y cerebral progresiva, con eventos cardiovasculares tempranos ▶ **MIR 17-18, 93; MIR 16-17, 92**.

La enfermedad renal ocurre en el 50% de los varones y el 20% de mujeres a los 35 años, y la incidencia aumenta con la edad (hasta más del 80%). En general se manifiesta con **proteinuria (a veces en rango nefrótico) e insuficiencia renal progresiva**, y puede existir poliuria y polidipsia o quistes renales sinusales en la ecografía. Sin tratamiento, una elevada proporción de pacientes desarrollan progresivamente ERCT.

Se debe sospechar en pacientes con síntomas típicos o en jóvenes con HVI, infartos, ictus, síndrome nefrótico o enfermedad renal sin otras causas que lo justifiquen, y siempre que exista historia familiar. El diagnóstico puede hacerse por **niveles bajos de alfa-galactosidasa** o por análisis de mutaciones. La biopsia renal puede ayudar al diagnóstico, pero no suele ser necesaria (a veces es un diagnóstico accidental en biopsias por proteinuria o insuficiencia renal).

En la microscopía óptica se aprecia vacuolización de podocitos y células epiteliales del túbulo distal, y puede derivar en un patrón de esclerosis focal y segmentaria, con intensa fibrosis tubulointersticial. En la microscopía electrónica los depósitos aparecen como lisosomas aumentados de tamaño con estructuras lamelares concéntricas que se denominan "capas de cebolla" en el corte transversal o "cuerpos de cebra" en el corte longitudinal (**Figura 8.10**).

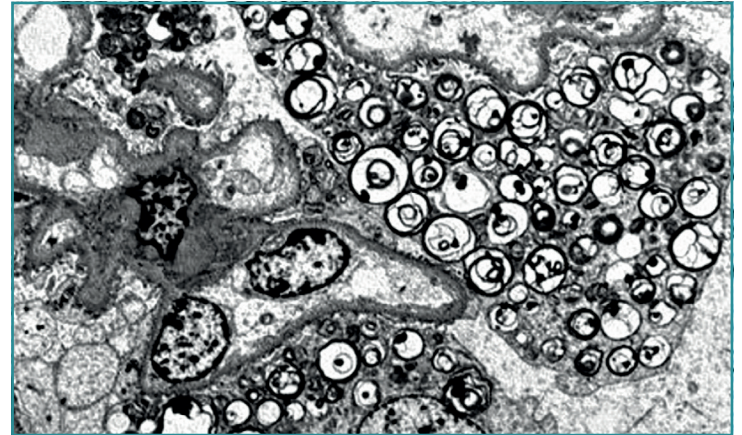


Figura 8.10. Microscopía electrónica. Depósitos lisosomales de Gb3. Enfermedad de Fabry (cortesía del Dr. Díaz Crespo).

El tratamiento se basa en la terapia enzimática de **reposición con alfa-galactosidasa A recombinante** (agalsidasa alfa o beta) y ha demostrado frenar la progresión del daño de órganos vitales. Además, se recomienda el uso de antiproteinúricos y el resto de las medidas comunes a pacientes con enfermedad renal y cardiovascular.

8.14. Nefropatías relacionadas con el colágeno IV

Aunque clásicamente se han distinguido como entidades diferentes, hoy en día existe consenso en que la hematuria familiar benigna y el síndrome de Alport son fenotipos de diferente gravedad de un mismo proceso patológico (la disrupción de la membrana basal por errores en el colágeno tipo IV).

■ Síndrome de Alport o nefritis hereditaria

Es una **glomerulopatía hereditaria progresiva** que se acompaña de sordera neurosensorial y alteraciones oculares. Se debe a un trastorno primario de la membrana basal por mutaciones en genes que codifican las cadenas alfa-3, alfa-4 o alfa-5 del colágeno IV, con una herencia variable. La mayoría están ligadas al **cromosoma X** (COL4A5), pero existe herencia autosómica recesiva en el 15% y autosómica dominante en el 20-30% (COL4A3 o A4).

La enfermedad renal suele presentarse con **microhematuria** persistente en la infancia, pero pueden existir episodios de hematuria macroscópica y con el tiempo se desarrolla proteinuria, HTA e insuficiencia renal progresiva (más grave en los casos ligados al X o AR, que requieren tratamiento renal sustitutivo a los 15-35 años).

La **pérdida de audición** neurosensorial bilateral generalmente empieza en frecuencias altas y progresa de forma paralela a la enfermedad renal **MIR 21-22, 152**. Las **manifestaciones oculares** pueden incluir alteraciones del cristalino (20-30% tienen lenticono anterior, que es característico de la enfermedad), cataratas subcapsulares, y alteraciones de la retina. Los casos ligados al X pueden tener leiomiomas.

El diagnóstico de sospecha suele ser por historia familiar de enfermedad renal y sordera, y el diagnóstico es genético (disminuyendo el riesgo de complicaciones de la biopsia renal).

El diagnóstico diferencial debe hacerse con otras causas de hematuria glomerular como la nefropatía por IgA (generalmente sin historia familiar) o la enfermedad de membranas basales finas (con historia familiar de hematuria, sin sordera ni insuficiencia renal).

Actualmente no se realiza de rutina la biopsia renal para el diagnóstico. Histológicamente la biopsia renal se caracteriza por presentar al microscopio electrónico **adelgazamiento de la MB**. En estadios avanzados se puede ver una MB engrosada y delaminada en **capas de hojaldre (Figura 8.11)**. Al microscopio óptico los hallazgos pueden ser normales, presentarse como una proliferación mesangial o con depósitos inespecíficos de IgM y C3 o en estadios más avanzados como GEFyS.

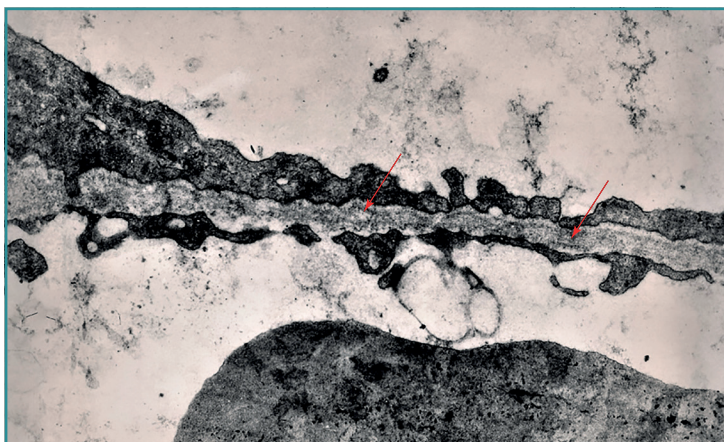


Figura 8.11. Microscopía electrónica. Membrana basal “en capas de hojaldre”. Síndrome de Alport (cortesía del Dr. Díaz Crespo).

Para aquellos casos en los que la evolución clínica no sea típica, con deterioro inesperado de la función renal, se justificaría realizar una biopsia renal.

No existe un tratamiento específico y se recomienda el control de los factores de progresión, como la proteinuria con BSRAA e inh de la SGLT-2, así como otras medidas generales. El trasplante renal es curativo al recibir un injerto con colágeno IV normal, y la enfermedad no recurre. Sin embargo, puede existir una enfermedad por anti-MBG *de novo* en el trasplante (3-5%).

Nefropatía de membrana basal fina

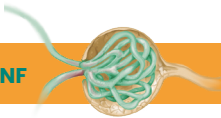
Es un trastorno bastante frecuente (1% de la población, aunque se cree que está infraestimado por su presentación y curso benigno) que se debe a defectos parciales del colágeno IV de la membrana basal. El 40-50% tiene **mutaciones heterocigotas en COL4A3 o COL4A4** (son portadores del síndrome de Alport recesivo) y existe historia familiar de hematuria en el 30-50% de casos.

La manifestación característica es la microhematuria asintomática intermitente (se denominó inicialmente “hematuria familiar benigna”), y lo más habitual es que no haya proteinuria ni HTA y que la función renal sea normal.

El diagnóstico generalmente es clínico por la microhematuria con historia familiar de hematuria sin enfermedad renal ni sordera, y la mayoría de los pacientes tienen muy buen pronóstico. En general no se hace biopsia renal.

8.15. Neoplasias y daño renal

Los tumores pueden asociarse a diferentes tipos de daño renal. En la **Tabla 8.6** se pueden ver los diferentes tipos de daño renal que se pueden encontrar asociados a tumores.



PATOLOGÍA TUMORAL → PUEDE EXISTIR CUALQUIER TIPO DE AFECTACIÓN RENAL			
FRA prerrenal			Diarrea y vómitos por quimioterapia, hipercalcemia tumoral, síndrome hepatorenal post-TPH, AINE, etc.
Enfermedad renal intrínseca	Glomerular	Nefropatía membranosa	Tumores sólidos (mama, pulmón, colon)
		Cambios mínimos	Enfermedad de Hodgkin y síndromes linfoproliferativos
		Patrón mesangiocapilar ± proliferación extracapilar	Mieloma múltiple, gammopatías monoclonales, síndromes linfoproliferativos de células B
		Amiloidosis AL	
		Amiloidosis AA	Adenocarcinoma renal, LLC, enfermedad de Hodgkin
		Nefropatía IgA	Síndrome de Sézary
	MAT	Paraneoplásica por fármacos post-TPH	Adenocarcinoma gástrico, Ca páncreas, neoplasias hematológicas, citotóxicos, anti-VEGF, etc.
	Tubulointersticial	NTA	Sepsis, nefrotóxicos (zoledronato)
		NIIA	Inhibidores del <i>check point</i> y otros fármacos.
		FRA y daño tubular (acidosis, hipopotasemia, diabetes insípida)	Cisplatino, ifosfamida
		Daño tubular por cadenas ligeras	Mieloma y gammopatías, contrastes
		Daño intersticial por lisozima	LAM o LMMC
		Síndrome de lisis tumoral	Linfomas de alto grado y leucemias (alta carga tumoral)
		Infiltración tumoral (raro)	Leucemias, linfomas, mieloma
Patología obstructiva	Intratubular	Úrico y fosfatos (lisis tumoral)	Linfomas de alto grado y leucemias (alta carga tumoral)
		Cadenas ligeras (nefropatía por cilindros)	Mieloma y gammopatías
	Extrarrenal	UPO	Afectación tumoral del tracto urinario, fibrosis retroperitoneal, etc.
Alteraciones hidroelectrolíticas	Hipercalcemia tumoral	FRA (hipovolemia y vasoconstricción)	(Osteólisis) mieloma, linfoma, metástasis, óseos (PTHrp) Ca. epidermoides (pulmón), adenocarcinoma renal, etc. (Calcitriol) linfomas
	Hiponatremia	SIADH paraneoplásico	Ca. microcítico (pulmón), SNC, etc.
	Hipernatremia	Diabetes insípida	Tumores SNC, nefrotoxicidad, etc.

LAM: leucemia aguda mieloide; LLC: leucemia linfocítica crónica; LMMC: leucemia mielomonocítica crónica; MAT: microangiopatía trombótica; PTHrp: proteína relacionada con la hormona paratiroidea; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Tabla 8.6. Tipos de daño renal asociados a tumores o al tratamiento.

Casos clínicos

Mujer de 33 años con antecedentes de rash cutáneo con la exposición al sol y episodios ocasionales de artritis poliarticular acude a consulta por empeoramiento de su clínica habitual, esta vez acompañada de aparición de edemas maleolares. Analíticamente presenta deterioro de la función renal con Cr 2,2 mg/dL, urea 84 mg/dL, con C3 24 mg/dL y C4 7 mg/dL. En la analítica de orina destaca la presencia de proteinuria de 2 g/d con microhematuria en el sedimento. En este contexto se decide iniciar tratamiento empírico con bolos de metilprednisolona i.v. y micofenolato v.o. A los dos días del ingreso se realiza biopsia renal. ¿Cuál de los siguientes hallazgos le extrañaría encontrar en la anatomía patológica de esta paciente?

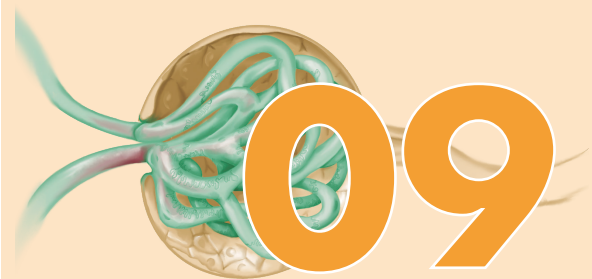
- 1) Semilunas epiteliales en más del 70% de los glomérulos.
- 2) Depósitos en asa de alambre.
- 3) Depósito aislado de IgA en mesangio, con negatividad para el resto de Ig y fracciones del complemento.
- 4) Patrón de full house con positividad en la IFD para IgA, IgG, IgM, C3, C4 y C1q.

RC: 3

Mujer de 73 años que acude a urgencias por lumbalgia de dos meses de evolución. El análisis de sangre muestra Hb 9,7 g/dL, VCM 98 fl, plaquetas 135.000, leucocitos 5.500 (fórmula normal), Cr 1,6 mg/dL, Na 139 mEq/L, K 3,1 mEq/L, HCO_3^- 19 mEq/L, Ca^{++} 11,2 mg/dL. El estudio mediante inmunoelectroforesis muestra un pico monoclonal de IgG lambda y la biopsia de médula ósea un 18% de células plasmáticas. ¿Cuál de las siguientes alteraciones no sería esperable?

- 1) Síndrome nefrótico.
- 2) Insuficiencia renal aguda.
- 3) Glucosuria e hiperfosfatemia.
- 4) Brotes de hematuria macroscópica.

RC: 4



Microangiopatías trombóticas

Orientación MIR

Lo más importante es entender en qué consiste la microangiopatía trombótica y hacer el diagnóstico diferencial entre las distintas causas, conociendo a fondo las diferencias entre PTT, SHU típico y SHU atípico.

Preguntas MIR

- ▶ MIR 23-24, 81; MIR 23-24, 145
- ▶ MIR 21-22, 153
- ▶ MIR 15-16, 110; MIR 15-16, 114
- ▶ MIR 14-15, 78-HM; MIR 14-15, 79-HM

Conceptos clave

- La microangiopatía trombótica (MAT) se caracteriza por anemia hemolítica no autoinmune y trombopenia de consumo.
- En la PTT el caso típico es un adulto con clínica neurológica, trombopenia grave y baja actividad de ADAMTS13.
- El SHU típico suele ser un niño que, tras diarrea por *E. coli* O157:H7, presenta anemia microangiopática e insuficiencia renal aguda.
- El SHU atípico es una disregulación de la vía alterna del complemento con sobreactivación del complejo de ataque a la membrana, que da lugar a daño endotelial. Tratamiento con eculizumab o ravulizumab.

9.1. Definición

La **microangiopatía trombótica** (MAT) consiste en un daño endotelial de etiología variable que favorece la aparición de agregados plaquetarios en la zona lesionada, con la consiguiente trombocitopenia de consumo. Estos trombos plaquetarios estrechan la luz capilar, dificultando el paso de los hematíes que se fragmentan generando esquistocitos y dando lugar a anemia hemolítica.

Debido a la oclusión vascular, se verán signos clínicos y/o analíticos de fallo orgánico, siendo el riñón uno de los órganos más afectados.

9.2. Etiología

Entre las entidades clínicas caracterizadas por lesiones de MAT más frecuentes, se encuentran la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), el síndrome hemolítico urémico típico (SHU) y el síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) o mediado por complemento.

En la **Tabla 9.1** se muestra un resumen de sus principales causas.

CAUSAS DE MAT	MECANISMO LESIVO
PTT	Déficit en la actividad de ADAMTS13 (< 5%)
SHU	Infección por la toxina Shiga (<i>E. coli</i> enterohemorrágico O157:H7, <i>Shigella dysenteriae</i> tipo 1, <i>Streptococcus pneumoniae</i> ...)
SHUa	Disregulación de la vía alterna del complemento: mutaciones/autoanticuerpos → Factor H, factor I, factor B, C3, MCP, etc.

Tabla 9.1. Principales etiologías de microangiopatía trombótica primaria.

Sin embargo, son muchas las entidades que pueden producir lesiones de MAT, entre ellas infecciones (VIH, H1N1, etc.), fármacos (clopidogrel, quimioterápicos), déficit de vitamina B12, preeclampsia, enfermedades autoinmunitarias (LES, síndrome antifosfolípido, esclerodermia, etc.), HTA maligna o acelerada.

En estos casos se hablaría de MAT secundaria, aunque es probable que muchos de ellos sean en realidad casos de SHUa, donde la disregulación de la vía alterna se ponga de manifiesto ante un desencadenante inicial (infección, embarazo, enfermedad autoinmune, etc.).

9.3. Patogenia

La lesión endotelial inicial en la MAT puede aparecer por diferentes motivos:

- En la **PTT** el desencadenante es el déficit de la actividad de la enzima ADAMTS13 (congénito o adquirido con presencia de autoanticuerpos contra la enzima), que normalmente se encarga de romper los multímeros de factor Von Willebrand. Si desciende la ADAMTS13, estos multímeros no se degradan y favorecen la agregación plaquetaria.
- En el **SHU típico** la toxina *Shiga*, producida por una enterobacteria (la más frecuente, *Escherichia coli* O157:H7 y con menor frecuencia *Shigella dysenteriae* tipo 1) es la que genera la lesión endotelial. Es frecuente hablar de este síndrome como STEC-SHU (Shiga-toxina-*E-coli*-SHU). También se ha descrito asociada a infecciones por *Streptococcus pneumoniae*, productor de neuraminidasa, que se asocia a cuadros más graves

► MIR 23-24, 81.

- En el **SHU atípico** existe un exceso de activación de la vía alterna del complemento. Esta disregulación de la vía alterna puede deberse a una alteración genética heredada (habitualmente mutaciones genéticas de penetrancia incompleta que predisponen a episodios de SHUa tras un desencadenante, en general, de tipo infeccioso), o bien por la formación de autoanticuerpos adquiridos contra el factor H o alguna de sus proteínas reguladoras. El daño endotelial estará provocado por el exceso de activación del complejo de ataque a la membrana (CAM). Entre las proteínas alteradas más importantes en esta entidad se encuentran el factor H y sus proteínas reguladoras, el factor I, factor B, o la MCP [*membrane cofactor protein*] (CD46).

9.4. Anatomía patológica

Los principales vasos afectados son las pequeñas arterias renales, las arteriolas aferentes y los capilares del ovillo glomerular. En el microscopio óptico es característico el engrosamiento de la íntima de las arteriolas, e hipertrofia muscular, con imagen típica "en capas de cebolla" (**Figura 9.1**).

Hay frecuentes eritrocitos fragmentados en la pared y trombos intraluminales. En los glomérulos pueden verse imágenes de necrosis fibrinoide e imágenes de doble contorno de la pared capilar con patrón de tipo mesangiocapilar, pudiendo aparecer proliferación extracapilar con semilunas. En casos de graves de MAT pueden predominar las lesiones isquémicas a nivel del glomérulo.

Aunque lo más frecuente es que la inmunofluorescencia sea negativa para Ig y complemento, ocasionalmente pueden verse depósitos de C3.

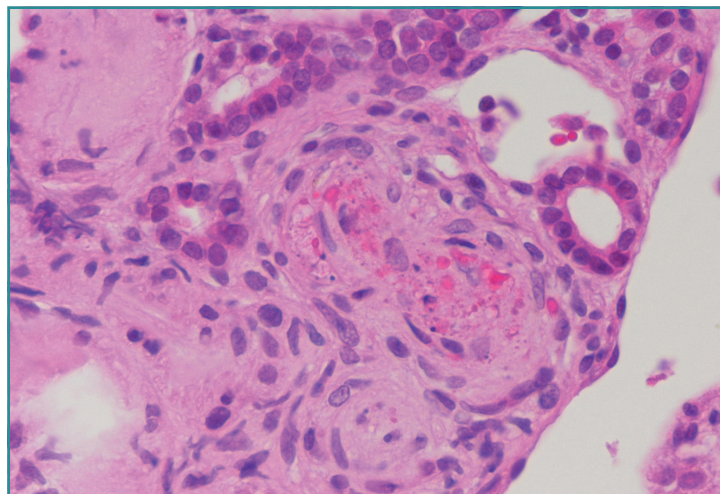
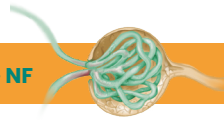


Figura 9.1. Microscopio óptico: Imagen en capas de cebolla en arteriolas renales y hematíes fragmentados en la pared arterial (cortesía de los Dres. Cannata y Barat).

9.5. Clínica y analítica

Al realizar el análisis de sangre y la sintomatología del paciente, podremos observar:

- Trombocitopenia.** Se produce por consumo periférico. La trombopenia es más grave en la PTT, incluso menor de 10.000 plaquetas/mcL, con riesgo de sangrado. El **estudio de coagulación suele ser normal**, salvo un leve aumento de los productos de degradación de la fibrina (PDF) ► MIR 23-24, 81; MIR 15-16, 110.



- **Anemia hemolítica microangiopática.** Se produce por el traumatismo de los glóbulos rojos al circular por los vasos ocluidos por fibrina y trombos plaquetarios. Son característicos los esquistocitos y las células “en casco” (**Figura 9.2**). Hay reticulocitosis, aumento de bilirrubina indirecta y LDH con disminución de la haptoglobina. El test de Coombs es negativo ▶ **MIR 15-16, 114; MIR 14-15, 78-HM**.

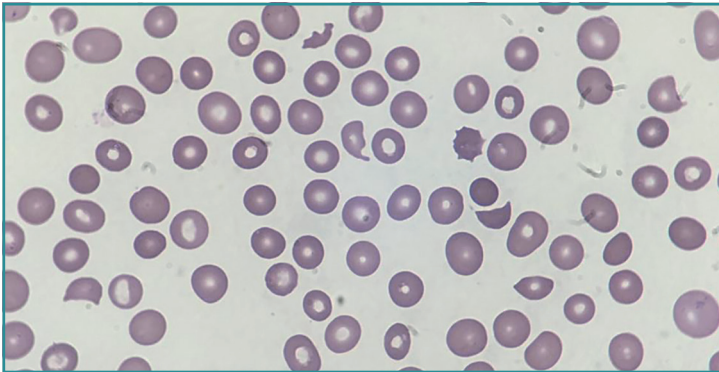


Figura 9.2. Esquistocitos en frotis sanguíneo.

- **Complemento sérico.** El complemento está conservado en la mayoría de las MAT, pero en algunos casos de SHUa (asociado a mutaciones de C3, mutaciones del factor B o autoanticuerpos contra el factor H) puede verse hipocomplementemia por la vía alterna.
- **Insuficiencia renal aguda.** Es característica la presencia de oligoanuria, siendo generalmente más grave en el SHU y SHUa. En el sedimento urinario puede apreciarse la presencia de hematuria y proteinuria variable y, ocasionalmente, diferentes tipos de cilindros. Es frecuente la HTA, en el SHUa habitualmente grave, incluso HTA maligna o acelerada con retinopatía hipertensiva acompañante ▶ **MIR 21-22, 153**. Puede haber fracaso cardíaco secundario.
- **Sintomatología neurológica.** Puede presentarse como desorientación, confusión, convulsiones y coma, debido a la afectación vascular de sistema nervioso central y/o periférico. A veces puede haber focalidad motora o sensitiva. La presencia de sintomatología neurológica puede aparecer en cualquier etiología de MAT, aunque es más frecuente en la PTT.

- **Fiebre.** El evento desencadenante de la MAT puede ser un proceso infeccioso. En la PTT puede coexistir fiebre, siendo más rara en el SHU.
- **Diarrea.** Aparece casi siempre en el SHU típico, previa al inicio de la MAT, sobre todo en niños. También puede producirse hasta en un 30% de los pacientes con SHU atípico.

Recuerda

- Anemia hemolítica + trombocitopenia + FRA = MAT

9.6. Diagnóstico diferencial

En los pacientes con MAT que presenten actividad de ADAMTS13 normal (> 5%) y ausencia de coprocultivo positivo para bacteria productora de enterotoxina, la sospecha es un SHU atípico y se recomienda realizar un estudio genético y detección de autoanticuerpos de la vía alterna del complemento. En la **Figura 9.3** se puede observar un esquema-resumen del diagnóstico diferencial.

9.7. Tratamiento

El tratamiento debe contemplar las medidas terapéuticas de soporte (del fracaso renal agudo, HTA, anemia, trombocitopenia, etc.), y el tratamiento específico para frenar y revertir la situación de MAT.

En caso de anemia grave se transfundirán concentrados de hematíes. Las transfusiones de plaquetas, en general, deben evitarse, limitando su uso a situaciones graves (sangrado activo o necesidad de procedimiento invasivo), ya que pueden empeorar la clínica por mayor formación de trombos plaquetarios ▶ **MIR 23-24, 145**. En caso de insuficiencia renal grave se valorará la necesidad de diálisis. No son efectivos en el brote de MAT ni los antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico, dipiridamol), ni la esplenectomía.

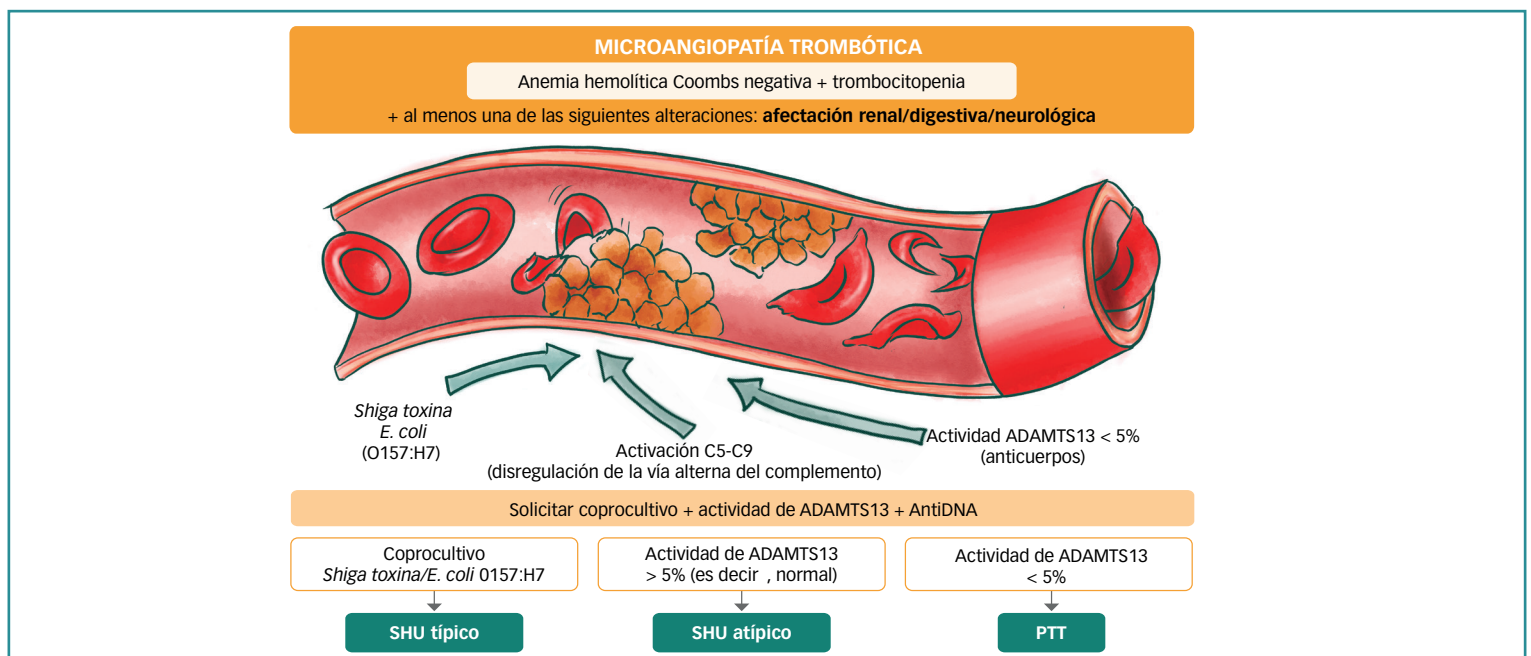


Figura 9.3. Diagnóstico diferencial de MAT ▶ **MIR 21-22, 153**.

La plasmaféresis con reposición de plasma fresco congelado combinada con corticoides es el tratamiento de elección en la PTT ► **MIR 14-15, 79-HM** y el tratamiento de segunda línea en SHUa y SHU típico. Permite eliminar posibles anticuerpos productores de la MAT y al realizar reposición con plasma fresco, se administran tanto ADAMTS13 como dosis elevadas de proteínas reguladoras del complemento (mejorando PTT en el primer caso y SHUa en el segundo).

En casos de PTT graves se puede asociar a la combinación de plasmaféresis y corticoides, rituximab o caplacizumab (anticuerpo dirigido contra los multímeros de Von Willebrand).

En el SHU típico el manejo inicial debe ser sintomático y se recurrirá a la plasmaféresis en casos de mala evolución clínica.

El tratamiento de elección en el SHUa es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor complemento C5, bloqueando la activación del CAM. Están comercializados eculizumab y ravulizumab, ambos de administración i.v., cada 2 y cada 8 semanas respectivamente.

Estos fármacos hacen al paciente más vulnerable a la infección por gramnegativos encapsulados, por lo que es imprescindible la vacunación para *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. El SHUa puede recaer con frecuencia, incluso después del trasplante renal; por lo que debe mantenerse el tratamiento en el postrasplante.

El pronóstico depende del tipo de MAT. En la PTT el pronóstico ha mejorado desde el tratamiento con plasmaféresis, aunque más de la mitad de los pacientes pueden presentar recaídas. El pronóstico del SHU típico es muy bueno, con recuperación completa en más del 70% de los pacientes, mientras que el SHUa tiene peor pronóstico y elevada recidiva en el trasplante (el pronóstico varía dependiendo de la alteración subyacente, peor pronóstico si hay mutaciones del factor H y mejor pronóstico si hay mutaciones de CD46).

A modo de resumen, se expone todo lo explicado anteriormente en la **Tabla 9.2**.

	SHU	SHUa	PTT
Edad	Niños	Niños (mutaciones CD46) Adultos (otras mutaciones)	Adultos Ancianos
Etiología	Toxina Shiga	Disregulación de la vía alterna	Disfunción del ADAMTS13
FRA	Grave	Grave	Variable
Diarrea	Presente (coprocultivo +)	30% (coprocultivo -)	Ausente
Clínica NL	Variable	Variable	Presente
Trombocitopenia	Presente	Presente	Muy grave
Complemento	Normal	Variable, posible descenso de C3	Normal
Tratamiento	De soporte Plasmaféresis si mala evolución	Eculizumab o ravulizumab Plasmaféresis (2.ª línea)	Plasmaféresis + corticoides Rituximab o caplacizumab en casos graves

Tabla 9.2. Diferencias entre el síndrome hemolítico urémico típico (SHU), el síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) y la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT).

Casos clínicos

Una niña de 6 años acude a Urgencias por oliguria. No tenía historia previa de diarrea ni fiebre. Se realiza una analítica que aprecia una anemia (Hb 7 g/dL) con datos de hemólisis, una trombopenia (60.000 plaquetas/mm³) y alteración de la función renal de nueva aparición (Cr 3,5 mg/dL). El frotis de sangre periférica confirmó la presencia de esquistocitos. Se completó el estudio con un coprocultivo (negativo para enterobacterias) y un estudio del complemento, con niveles de C3 bajos. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es falsa?

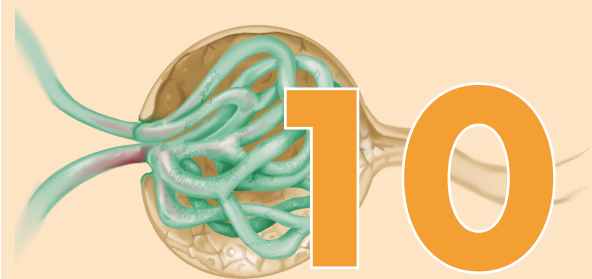
- 1) Se trata de un caso de SHU atípico con alta probabilidad.
- 2) Pueden existir mutaciones genéticas heredadas en factores reguladores de la vía alterna del complemento que predispongan a los episodios de MAT.
- 3) La actividad de ADAMTS13 estará descendida, como en la PTT.
- 4) Previa vacunación contra el meningococo, el tratamiento de elección será eculizumab.

RC: 3

¿Cuál de los siguientes NO es característico de la microangiopatía trombótica?

- 1) Anemia hemolítica autoinmune.
- 2) Trombopenia de consumo.
- 3) Elevación de LDH.
- 4) Presencia de esquistocitos en sangre periférica.

RC: 1



Enfermedad renal diabética

Orientación MIR

La enfermedad renal diabética es la lesión renal secundaria a la diabetes. Se caracteriza por un deterioro progresivo del filtrado glomerular, habitualmente acompañado de proteinuria.

Preguntas MIR

- ▶ MIR 23-24, 142
- ▶ MIR 22-23, 178
- ▶ MIR 20-21, 164-ED
- ▶ MIR 16-17, 137; MIR 16-17, 139
- ▶ MIR 15-16, 40
- ▶ MIR 14-15, 102
- ▶ MIR 12-13, 58-ED

Conceptos clave

- ⊙ La enfermedad renal diabética puede ser proteinúrica (80%) o no proteinúrica (20%). En los mecanismos de daño glomerular influyen factores metabólicos y hemodinámicos.
- ⊙ Solo se debe realizar biopsia renal en casos de evolución atípica.
- ⊙ La lesión glomerular se caracteriza por engrosamiento de la MBG, expansión mesangial y esclerosis progresiva inicialmente difusa, posteriormente nodular y finalmente global.
- ⊙ El mayor factor de progresión hacia ERC terminal es la proteinuria y el tratamiento antiproteinúrico de elección se basa en la combinación de BSRAA con iSGLT2.

El término *enfermedad renal diabética* (ERD) engloba **todas las manifestaciones renales de la diabetes mellitus** (DM) y afecta a todos los segmentos renales, tanto glomérulo como túbulo, intersticio y vasos. Una de las complicaciones más importante de la DM es el desarrollo ERC, que constituye un importante marcador del pronóstico en estos pacientes.

10.1. Epidemiología

La ERD es la causa más frecuente de ERC en el mundo. Entre el 30 y el 40% de los pacientes con DM1 o DM2 desarrollarán ERD a lo largo de su vida.

El desarrollo de ERD depende fundamentalmente del control glucémico, el tiempo de evolución, la carga genética y el control de otros factores de riesgo como la obesidad o la hipertensión. Una vez establecida, la progresión de la ERD dependerá, sobre todo, del control de la proteinuria.

10.2. Patogenia y anatomía patológica

En la **etiopatogenia de la ERD proteinúrica** confluyen dos mecanismos de lesión glomerular que dan lugar en primer lugar a hiperfiltración y posteriormente a proteinuria. Son la vía metabólica y la vía hemodinámica (**Figura 10.1**).

- **Vía metabólica:** la hiperglucemia mantenida favorece la formación de radicales libres de oxígeno y aumenta el estrés oxidativo tanto a nivel glomerular como tubular. Provoca un descenso de glucosaminoglicanos en la membrana basal alternado su permeabilidad selectiva. Los productos finales de la glicosilación avanzada estimulan vías inflamatorias y profibróticas, como el TGFβ o NF kappa β, que conducen al aumento de la matriz extracelular y favorecen la fibrosis, afectando a células mesangiales y podocitarias en las que se produce una transición hacia células mesenquimales, con pérdida progresiva de los pedicelos.

- **Vía hemodinámica:** la glucosuria secundaria a la hiperglucemia aumenta la reabsorción tanto de glucosa como de sodio a nivel tubular proximal, fundamentalmente a través del cotransportador de sodio/glucosa SGLT2. Esto tiene consecuencias graves para la nefrona:
 - La hiperactivación del cotransportador SGLT2 implica un gran consumo de oxígeno a nivel del túbulo contorneado proximal y disminuye la llegada de oxígeno a los segmentos distales de la nefrona favoreciendo la isquemia celular y la disfunción tubular.
 - Al reabsorberse mucho más sodio y glucosa en el proximal, llega menos cantidad de sodio al túbulo distal y se activa de forma permanente la mácula densa; lo que provoca la inhibición de la adenosina, vasodilatando la arteriola aferente y estimulando el SRAA; la angiotensina II a su vez produce una vasoconstricción de la arteriola eferente. Todo ello aumenta la presión de filtrado con la consiguiente hiperfiltración y proteinuria.

La **ERD no proteinúrica** supone aproximadamente el 20% de los pacientes con ERD y FG < 60mL/min y los mecanismos de lesión renal relacionados con la inflamación y el estrés oxidativo son menos conocidos.

Los dos patrones histológicos fundamentales a nivel glomerular, que pueden coexistir o no, son:

- **Glomeruloesclerosis diabética difusa.** Es la lesión más común. Consiste en un aumento difuso de la matriz mesangial y un engrosamiento de la membrana basal.
- **Glomeruloesclerosis nodular** (lesión de Kimmelstiel-Wilson). Aparece en un 15% de pacientes con ERD, asociado a la forma difusa. Consiste en nódulos PAS (+) situados generalmente de forma periférica en el glomérulo. Aunque es una lesión característica de la ERD puede verse una lesión histológica similar en la nefropatía por cadenas ligeras (**Figura 10.2**). En etapas finales se observarán glomérulos globalmente esclerosados. La clasificación histológica de Tervaert divide las lesiones en cuatro estadios (I: engrosamiento de MBG. II: expansión mesangial. III: esclerosis nodular. IV: esclerosis global).

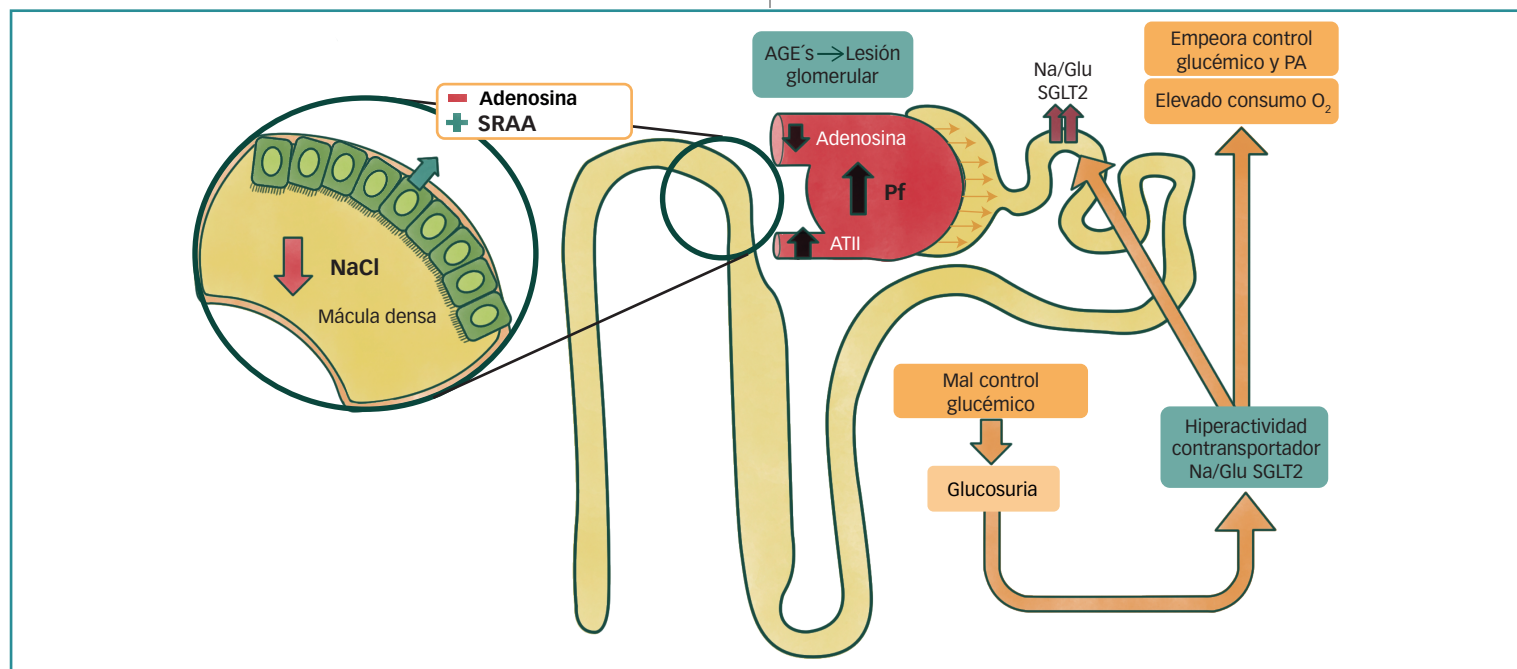


Figura 10.1. Mecanismos de daño glomerular en la enfermedad renal diabética proteinúrica.

AGE's: *Advanced glycosilation end products*; AT-II: angiotensina II; PA: presión arterial; Pf: presión de filtrado; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

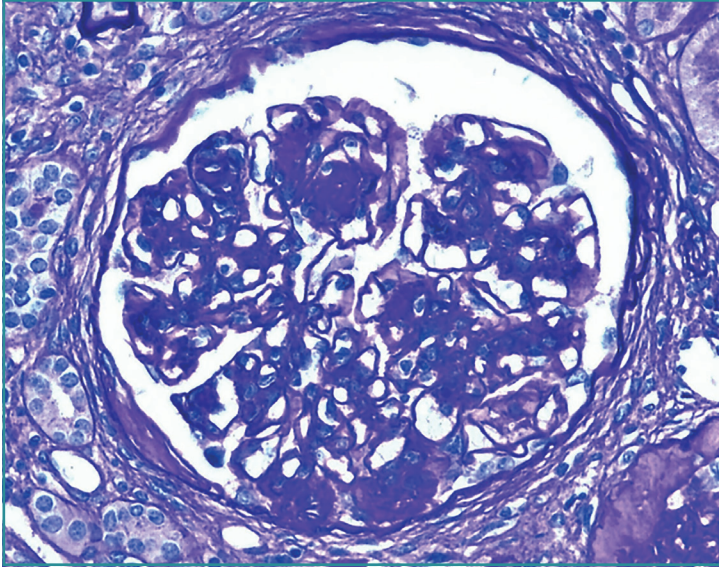
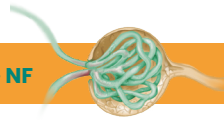


Figura 10.2. Glomeruloesclerosis nodular diabética. Nódulos de Kimmelstiel-Wilson (cortesía del Dr. Díaz Crespo).

- **Otras lesiones glomerulares** frecuentes son los microaneurismas, la mesangiolisis con pérdida de densidad de la matriz mesangial o el depósito de material hialino, eosinófilo, en la cápsula de Bowman ("gota capsular") o en el penacho capilar glomerular ("gorro de fibrina").

En la IFD se pueden ver depósitos pseudolineales de IgG (adhesión inespecífica, sin mecanismo inmunológico implicado), de menor intensidad que los presentes en la enfermedad por anti-MBG.

En el compartimento túbulointersticial aparecerán atrofia tubular y fibrosis intersticial progresivas. En pacientes con muy mal control glucémico se pueden ver células tubulares cargadas de glucógeno (células de Armani-Ebstein), patognomónicas de la ERD.

A nivel vascular es típica la arterioesclerosis y la hialinización arteriolar, que en la arteriola aferente se asocia con un déficit en la síntesis de renina; lo que da lugar al hipoaldosteronismo hiporreninémico. La disfunción del SRAA unida a la hipoperfusión distal de la nefrona condiciona la acidosis tubular tipo IV (ATIV) típica del paciente diabético de larga evolución con mayor tendencia a la acidosis e hiperpotasemia que otras etiologías de ERC.

10.3. Clínica y diagnóstico

La ERD proteinúrica evoluciona de forma lenta y progresiva. Se definen cinco estadios:

- **Estadio I. Hiperfiltración.** Fase precoz, no proteinúrica, que se caracteriza por un **aumento del FG**. Los riñones pueden aparecer aumentados de tamaño.
- **Estadio II. Microalbuminuria intermitente.** Aparece microalbuminuria intermitente en relación con el ejercicio, el estrés o las infecciones.
- **Estadio III. Nefropatía incipiente.** Se caracteriza por microalbuminuria persistente, definida por un cociente albúmina/creatinina (CAC) entre 30 y 300 mg/g, en 2-3 muestras, recogidas en un período de 3-6 meses **MIR 15-16, 40**. La microalbuminuria es el mejor marcador precoz de nefropatía, además de ser un marcador independiente de mortalidad cardiovascular. Puede haber hematuria en un 30% de los casos.

- **Estadio IV. Nefropatía establecida.** Caracterizada por albuminuria > 300 mg/día. Se asocia a un descenso progresivo de la tasa de FG. La aparición de hipertensión suele ir paralela a la proteinuria y acelera la evolución de la enfermedad renal. A pesar de llegar a síndrome nefrótico, no suele requerir biopsia renal, ya que el diagnóstico se hace teniendo en cuenta la progresión desde estadios más tempranos, con afectación paralela de otros órganos diana. La gran mayoría de los pacientes con DM1 que alcanzan proteinuria nefrótica por ND presentan retinopatía proliferativa, sin embargo, esta asociación es menos constante en los pacientes con DM2.
- **Estadio V.** Se caracteriza por **insuficiencia renal grave**. Los pacientes diabéticos suelen iniciar diálisis antes que el resto de los pacientes con ERD, debido a su mayor riesgo cardiovascular, alta velocidad de progresión, y a la presencia frecuente de hiperpotasemia y acidosis (AT IV).

Otras manifestaciones clínicas de la ERD son la mayor incidencia de infecciones urinarias, en relación con la glucosuria o al desarrollo de complicaciones secundarias a la afectación microvascular, como la vejiga neurógena o la necrosis de papila.

Para el cribado de la ERD se debe realizar CAC anual en los pacientes con DM2 desde el momento del diagnóstico y en los DM1 a partir de los 5 años del diagnóstico de la enfermedad. Ante la presencia de proteinuria en un paciente diabético se debe plantear el diagnóstico diferencial con otras glomerulopatías, especialmente con la NM (**Tabla 10.1**).

	A FAVOR	EN CONTRA
Evolución de la DM	> 8-10 años	< 5 años
Evolución de la proteinuria	Inicio progresivo (años)	Aparición brusca de proteinuria nefrótica
Descenso del FG	Lento y progresivo	Brusco
Afectación de microvasculatura a nivel de otros órganos diana	Sí	No
Datos de otra enfermedad renal	No	Hipocomplementemia, hematuria macroscópica, cilindros, etc.

Tabla 10.1. Datos de sospecha de nefropatía diabética ante un paciente con proteinuria y diabetes.

En caso de duda diagnóstica se debe plantear la realización de biopsia renal. No apoyarían el diagnóstico de ERD la aparición brusca de proteinuria o insuficiencia renal, la hematuria persistente, la hipocomplementemia o la ausencia de afectación de otros órganos diana **MIR 23-24, 142**.

Los riñones de los pacientes con nefropatía diabética pueden tener un tamaño normal o incluso aumentado hasta estadios avanzados.

En la **Tabla 10.2** se detallan las principales indicaciones de biopsia en la ERD.

INDICACIONES DE BIOPSIA RENAL EN CASO DE DM
• Proteinuria sin retinopatía • Aparición o aumento brusco de la proteinuria • Caída rápida del filtrado glomerular • Síndrome Nefrótico con una duración de la DM < 5 años • Sedimento activo con hematuria importante, leucocituria o cilindros. • Datos clínicos o analíticos que orienten a una enfermedad sistémica u otras nefropatías, como puede ser la hipocomplementemia

Tabla 10.2. Indicaciones de biopsia renal en diabetes.

ESTADIO	DEFINICIÓN	DATO FUNDAMENTAL	OTRAS
I	Precoz no proteinúrico	Hiperfiltración	Aumento filtrado glomerular y tamaño renal
II	Inicio proteinuria	Microalbuminuria intermitente (30-300 mg/día)	Alteración solo con factores desencadenantes (ejercicio, estrés o infecciones)
III	Nefropatía incipiente	Microalbuminuria persistente (30-300 mg/día)	La microalbuminuria es un marcador de mortalidad CV Puede haber hematuria
IV	Nefropatía establecida	Albuminuria > 300 mg/día	Descenso progresivo FG Posible síndrome nefrótico Retinopatía
V	Insuficiencia renal grave	Deterioro del filtrado glomerular	Hiperpotasemia y acidosis Riesgo alto CV Necesidad de diálisis

Tabla 10.3. Enfermedad renal diabética proteinúrica.

En la **Tabla 10.3** se presentan las características de los cinco estadios evolutivos de la nefropatía diabética.

Recuerda

- El desarrollo de ERD depende fundamentalmente del control glucémico, pero una vez establecida la ERD, la proteinuria es el mayor factor de progresión hacia la ERC avanzada.

10.4. Tratamiento

Control de los factores de progresión

Entre los principales factores de riesgo de progresión la proteinuria, la HTA, la glucemia, la dislipemia y el peso marcarán el desarrollo de la ERD **MIR 16-17, 139**. De ellos, la proteinuria es el mayor factor de progresión hacia la ERC **MIR 16-17, 137; MIR 14-15, 102**.

El abordaje inicial debe basarse en la **modificación del estilo de vida**: abandono del hábito tabáquico, si lo hubiera; ejercicio físico; pérdida de peso; y una dieta baja en grasas saturadas, baja en sal y rica en omega 3, fibra y esteroides vegetales (siempre controlando los niveles de potasio).

La ingesta proteica debe individualizarse con restricción proteica leve-moderada en pacientes adecuadamente nutridos (0,6-0,8 g/kg/d), evitando la restricción en pacientes de edad avanzada o riesgo de desnutrición. Asimismo, los objetivos de PA y glucemia deben establecerse según las características de cada paciente. De forma general se recomienda PA < 130/80 mmHg en pacientes con microalbuminuria y Hb1Ac < 7%, con objetivos más laxos en pacientes añosos.

Como **fármacos antiproteinúricos de primera línea** se debe combinar un BSRAA (IECA o ARA-II) con un iSGLT2, que tendrán un efecto sinérgico con reducción de la presión de filtrado y la proteinuria **MIR 22-23, 178**. Los BSRAA al disminuir AT-II vasodilatan la arteriola eferente. Los iSGLT2 al bloquear el cotransportador SGLT2 tienen un efecto glucosúrico y natriurético mejoran la PA, el peso y el control glucémico. Además, aumentan la llegada de NaCl a la mácula densa, con estímulo de la síntesis de adenosina, y reducción de la presión de filtrado glomerular (**Figura 10.3**).

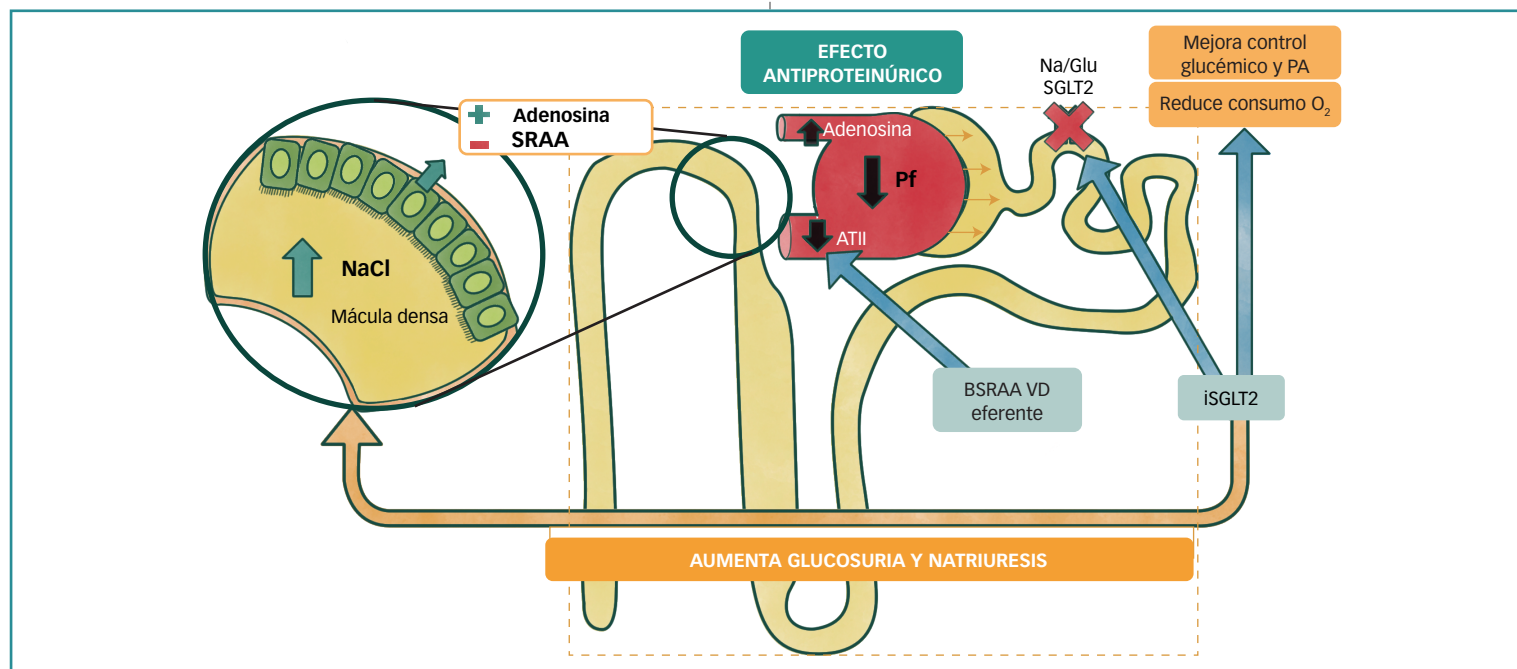


Figura 10.3. Efecto antiproteinúrico sinérgico con BSRAA e iSGLT2 en la enfermedad renal diabética proteinúrica.

AT-II: angiotensina II; BSRAA: bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona; iSGLT2: inhibidores de cotransportador sodio glucosa SGLT2; PA: presión arterial; Pf: presión de filtrado; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; VD: vasodilatación.

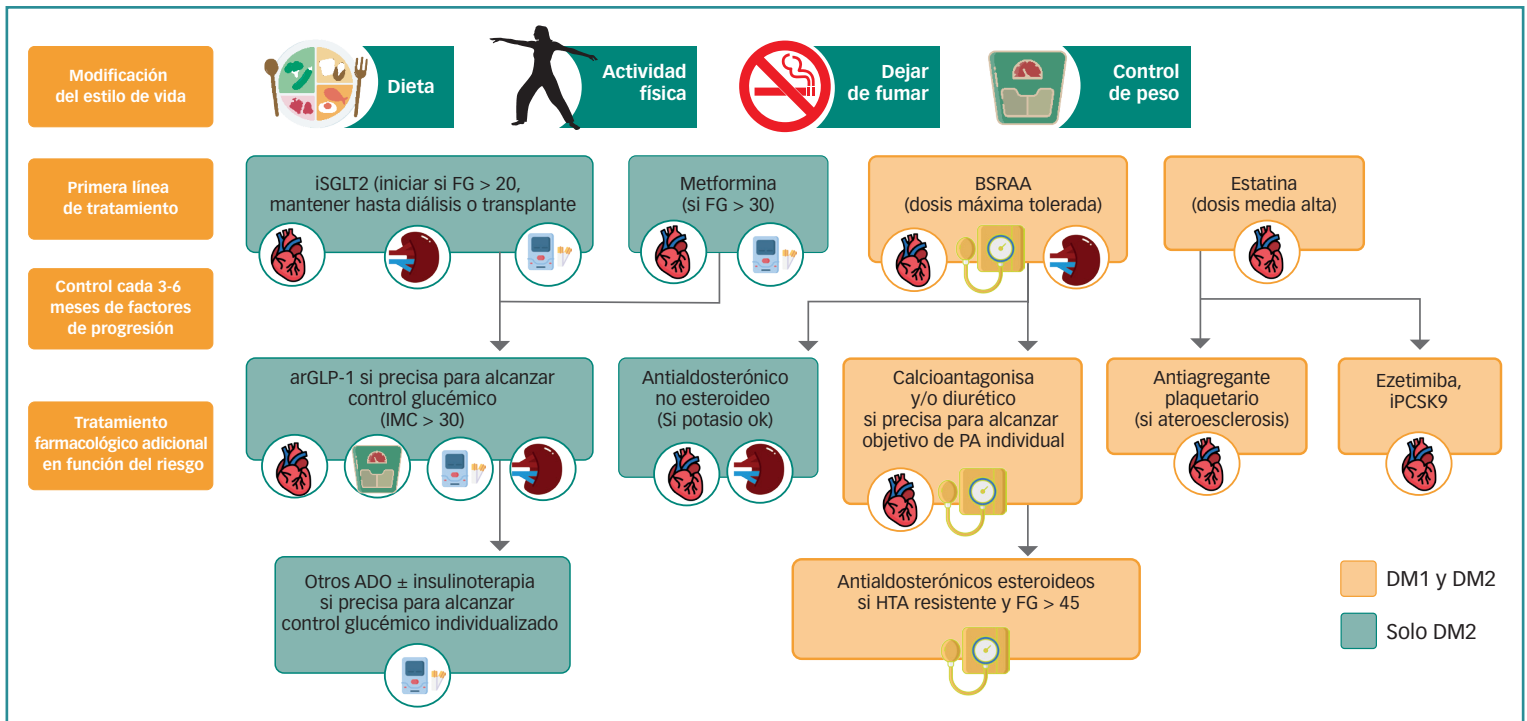
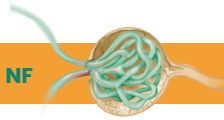


Figura 10.4. Algoritmo de tratamiento para controlar los factores de riesgo de progresión de la enfermedad renal diabética (modificado de las Guías KDIGO 2023).

Actualmente los iSGLT2 (empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina) se pueden prescribir hasta FG de 20 mL/min y una vez iniciados se pueden mantener hasta que el paciente comienza con la diálisis. Más allá del efecto hipoglucemiante y cardioprotector, los beneficios a nivel renal son múltiples, como por ejemplo: descenso de la proteinuria, enlentecimiento de la progresión a ERC terminal, descenso de los niveles plasmáticos de ácido úrico, mejoría de la perfusión nefronal, mejoría de la anemia (aumenta la síntesis peritubular de eritropoyetina) y aumento de la síntesis de klotho, entre otros ► **MIR 20-21, 164-ED**.

Respecto a los **efectos secundarios** hay que destacar el **riesgo de infecciones** genitourinarias, sobre todo fúngicas y el **aumento del volumen de diuresis osmótica** con riesgo de hipovolemia en pacientes añosos. De forma aislada se han descrito casos de cetoacidosis euglucémica y gangrena de Fournier.

En el **manejo farmacológico de segunda línea** también tienen efecto nefroprotector y antiproteinúrico los agonistas del receptor GLP1 (arGLP1) que además de mejorar el control glucémico, asocian una pérdida importante de peso y mejoran la proteinuria (disminuye la actividad del intercambiador protón/sodio en el proximal aumentando también la llegada de sodio a la mácula densa), se pueden prescribir hasta FG de 15 mL/min y son de elección si el paciente presenta IMC > 30.

Por último, asociado al efecto antihipertensivo, también tienen efecto antiproteinúrico los calcioantagonistas y los antagonistas del receptor mineralocorticoide no esteroideos (finerenona) con menor riesgo de hiperpotasemia que los antialdosterónicos clásicos (Se puede prescribir hasta FG de 25 mL/min).

Para el control de la glucemia la metformina sigue siendo protagonista en el tratamiento de primera línea combinada con iSGLT2 y/o arGLP1, pero en pacientes con ERC3b (FG 30-45 mL/min) se debe suspender si el paciente va a ser sometido a una prueba con contraste yodado o va a recibir nefrotóxicos; y por debajo de 30 mL/min está contraindicada por el riesgo de acidosis láctica.

El control glucémico en pacientes en diálisis se basará en insulino terapia combinada o no con antidiabéticos orales que sí pueden prescribirse en diálisis, como los inhibidores de DPP4 (gliptinas) o la repaglinida.

Es importante recordar que la insulina tiene eliminación renal, por lo que en los casos de insuficiencia renal disminuyen los requerimientos de insulina para evitar situaciones de hipoglucemia ► **MIR 12-13, 58-ED**.

La **Figura 10.4** resume el manejo de los factores de progresión de acuerdo con las últimas recomendaciones de las guías KDIGO.

Casos clínicos

Varón de 60 años, con DM2 de larga evolución, que presenta síndrome nefrótico. ¿Cuál de los siguientes síntomas no haría sospechar nefropatía diabética?

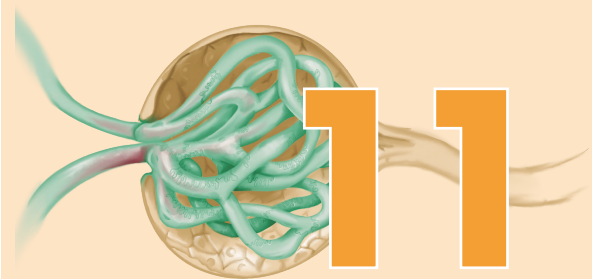
- 1) Hematuria microscópica.
- 2) Insuficiencia renal.
- 3) Hipocomplementemia.
- 4) Hipoaldosteronismo hiporreninémico.

RC: 3

En un paciente con DM2 de 15 años de evolución que en los dos últimos controles presenta CAC de 110 mg/g y 155 mg/g señale la opción falsa:

- 1) Está indicado iniciar tratamiento con BSRAA.
- 2) Está indicado iniciar tratamiento con iDPP4.
- 3) Está indicado iniciar o mantener tratamiento con iSGLT2.
- 4) Si el IMC es superior a 30 se debe valorar tratamiento con arGLP1.

RC: 2



Trastornos tubulointersticiales del riñón.

Fármacos y riñón

Orientación MIR

Es clave conocer la nefritis tubulointersticial aguda (clínica y fármacos implicados), así como las diferencias clínicas entre las patologías glomerulares y tubulointersticiales. Hay que estudiar los efectos de los AINE sobre el riñón. Debemos conocer a fondo las características y los efectos secundarios de cada diurético. Es fundamental conocer la clínica y analítica de SIADH y la diabetes insípida.

Las tubulopatías hereditarias y las acidosis tubulares son enfermedades poco frecuentes y se han preguntado poco en la última década, no obstante, debemos recordar el perfil de paciente típico de cada una de ellas, especialmente los casos de ATIV y de síndrome de Fanconi.

Preguntas MIR

- ▷ MIR 23-24, 144; MIR 23-24, 166
- ▷ MIR 22-23, 137; MIR 22-23, 140
- ▷ MIR 21-22, 150; MIR 21-22, 170
- ▷ MIR 20-21, 168; MIR 20-21, 160-ED
- ▷ MIR 19-20, 103
- ▷ MIR 18-19, 134; MIR 18-19, 136
- ▷ MIR 17-18, 132
- ▷ MIR 16-17, 136; MIR 16-17, 140
- ▷ MIR 15-16, 109-ED; MIR 15-16, 111; MIR 15-16, 113
- ▷ MIR 14-15, 9-CD; MIR 14-15, 100; MIR 14-15, 103; MIR 14-15, 209-FM
- ▷ MIR 12-13, 58-ED; MIR 12-13, 118

Conceptos clave

- ⊙ Los hallazgos propios de las enfermedades intersticiales son poliuria, polidipsia, nicturia, leucocituria y acidosis metabólica con AG normal; en contraposición a los de las enfermedades glomerulares que son hematuria, proteinuria, etc.
- ⊙ La nefritis tubulointersticial aguda cursa con insuficiencia renal aguda o subaguda asociada a síntomas de alergia (fiebre, exantema, artralgias y eosinofilia). Suele ser secundaria a la ingesta de fármacos.
- ⊙ La causa más frecuente de síndrome de Fanconi y de AT-II es la toxicidad por cadenas ligeras en el mieloma múltiple.
- ⊙ La nefritis tubulointersticial crónica progresa de forma muy lenta, pocas manifestaciones clínicas, buena tolerancia a las alteraciones analíticas y típicamente poliuria, polidipsia y nicturia.
- ⊙ En pacientes con diabetes de larga evolución y mayor grado de hiperpotasemia y acidosis metabólica del esperado, se debe sospechar ATIV.
- ⊙ Los diuréticos de asa y las tiazidas pueden ocasionar hipopotasemia y alcalosis metabólica, mientras que los diuréticos ahorradores de potasio se asocian a hiperpotasemia y acidosis metabólica. Los diuréticos de asa son los más potentes y las tiazidas los que más se asocian a hiponatremia.
- ⊙ El SIADH es una causa frecuente de hiponatremia en el ámbito hospitalario. El diagnóstico se basa en la presencia de hiponatremia dilucional con Osm_p baja, Osm_o elevada y Na_o > 40 mEq/L. El paciente ha de estar euvolémico.
- ⊙ Los fármacos con eliminación renal deben ajustarse y, ocasionalmente, monitorizarse en situación de insuficiencia renal.

11.1. Trastornos tubulointersticiales. Generalidades

Los trastornos tubulointersticiales (TI) son enfermedades renales en las que existen **anomalías funcionales e histológicas que afectan a túbulo e intersticio**. Lo más frecuente es que se afecte el compartimento tubulointersticial al completo. Tanto clínica como histológicamente, hay que distinguir dos formas: aguda y crónica. Las tubulopatías de transportadores concretos son menos frecuentes, y se estudian en el subapartado 11.4 de este tema.

En la mayoría de las lesiones tubulointersticiales se altera el mecanismo de contracorriente que tiene lugar a nivel del asa de Henle, lo que impide concentrar la orina. Secundariamente, se produce poliuria, polidipsia, nicturia e isostenuria (orina de igual osmolaridad que el plasma, es decir, no concentrada). El sedimento urinario suele ser poco expresivo. Es frecuente la presencia de leucocituria y de proteinuria (habitualmente proteínas tubulares de bajo peso molecular [Tamm-Horsfall]), que raramente excede los 2 g/día **MIR 15-16, 113; MIR 14-15, 103**.

A menudo, aparece una alteración tubular en la **acidificación de la orina**, pudiéndose dar todos los tipos de acidosis tubular renal. Hay pérdida de sal por dificultad de reabsorción de sodio a nivel tubular; por ello es excepcional la hipertensión arterial. Del mismo modo, existe pérdida renal de otros iones, por lo que es frecuente que estos pacientes presenten tendencia a la hipopotasemia, hipomagnesemia, etc.

Cuando la situación se cronifica, podemos observar una reducción del filtrado glomerular por fibrosis progresiva y afectación de la microcirculación renal, de progresión habitualmente muy lenta. A medida que disminuye el número de nefronas funcionantes, las lesiones TI pueden asociarse a lesiones glomerulares de esclerosis focal y segmentaria por hipertrofia e hiperfiltración de las nefronas restantes.

Las características que orientan hacia un **diagnóstico diferencial** entre una lesión glomerular y tubular se representan en la **Tabla 11.1**.

LESIONES GLOMERULARES	LESIONES TUBULOINTERSTICIALES
- Oliguria - Hematuria - Cilindros hemáticos - Proteinuria (albuminuria) - HTA - Acidosis metabólica (posible AG alto)	- Poliuria, polidipsia. Nicturia, isostenuria - Leucocituria - Cilindros leucocitarios - Proteinuria tubular (habitualmente < 2 g/día) - Presión arterial normal (síndrome "pierde-sal") - Acidosis metabólica (AG normal)

Tabla 11.1. Semiología según la localización de la lesión: glomerular frente a tubulointersticial **MIR 20-21, 168; MIR 18-19, 134; MIR 15-16, 113; MIR 14-15, 103**.

11.2. Nefritis tubulointersticial aguda

La nefritis tubulointersticial aguda (NTIA) o nefritis intersticial aguda (NIA) es una **causa frecuente de fracaso renal agudo/subagudo** y su incidencia va en aumento en los últimos años, especialmente en ancianos. Se estima que la NTIA es la tercera causa de FRA parenquimatoso intrahospitalario (10-15% de los casos).

Se trata de una inflamación aguda del túbulo e intersticio, visible como infiltrados inflamatorios y edema intersticial. Puede asociarse a fracaso renal agudo o subagudo, generalmente no oligúrico, aunque **el volumen de diuresis es variable**. Su causa más frecuente es el uso de determinados fármacos, aunque también se puede ver en el contexto de enfermedades infecciosas, metabólicas, inmunológicas o neoplásicas, al igual que el resto de los trastornos tubulointersticiales.

■ Etiología

Las principales causas de nefritis tubulointersticial aguda son:

- **Fármacos** (60-70%) **MIR 18-19, 136**. Aunque potencialmente cualquier fármaco administrado de forma oral o intravenosa puede producirla, los más que se asocian con más frecuencia a esta enfermedad son:
 - Antibióticos: betalactámicos, quinolonas, rifampicina, sulfamidas, etc. **MIR 16-17, 136; MIR 14-15, 100**.
 - AINE, incluidos los coxib.
 - Síndrome DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*).
 - Otros: IBP, inhibidores del *check-point*, alopurinol, aciclovir, furose-mida, ranitidina, etc.
- **Infecciones** (5-10%). Pueden estar provocadas por bacterias, parásitos y virus:
 - Bacterias: *Legionella*, micobacterias, *Brucella*, *Campylobacter*, *E. coli*, *Leptospira*, etc.
 - Parásitos: *Leishmania*, *Toxoplasma*, etc.
 - Virus: CMV, VEB, VIH, *polyomavirus*, etc.
- **Asociada a enfermedades sistémicas** (10-20%). Sarcoidosis, Sjögren, LES, nefritis tubulointersticial asociada a IgG4, procesos neoplásicos.
- **Idiopática** (5-10%). Nefropatía por anticuerpos antimembrana basal tubular, síndrome de nefropatía intersticial con uveítis (TINU).
- **Alteraciones metabólicas**. Hipercalcemia aguda, hiperuricemia grave.

■ Patogenia

Se produce una reacción inmunológica que habitualmente tiene lugar con la segunda exposición al fármaco, entre 7-10 días después, aunque puede dilatarse hasta meses. El cuadro es dosis-independiente del mismo.

■ Anatomía patológica

En el estudio anatomopatológico suele apreciarse, según el nivel, lo siguiente:

- **Nivel macroscópico:** riñones discretamente aumentados de tamaño.
- **Nivel microscópico:**
 - Edema intersticial.
 - Infiltrado inflamatorio intersticial compuesto por linfocitos y monocitos, y acompañado de un número variable de eosinófilos (más frecuentes en las asociadas a fármacos), neutrófilos (más habituales en las asociadas a infecciones bacterianas) y células plasmáticas. Los túbulos renales aparecen separados entre sí a causa del infiltrado (**Figura 11.1**).

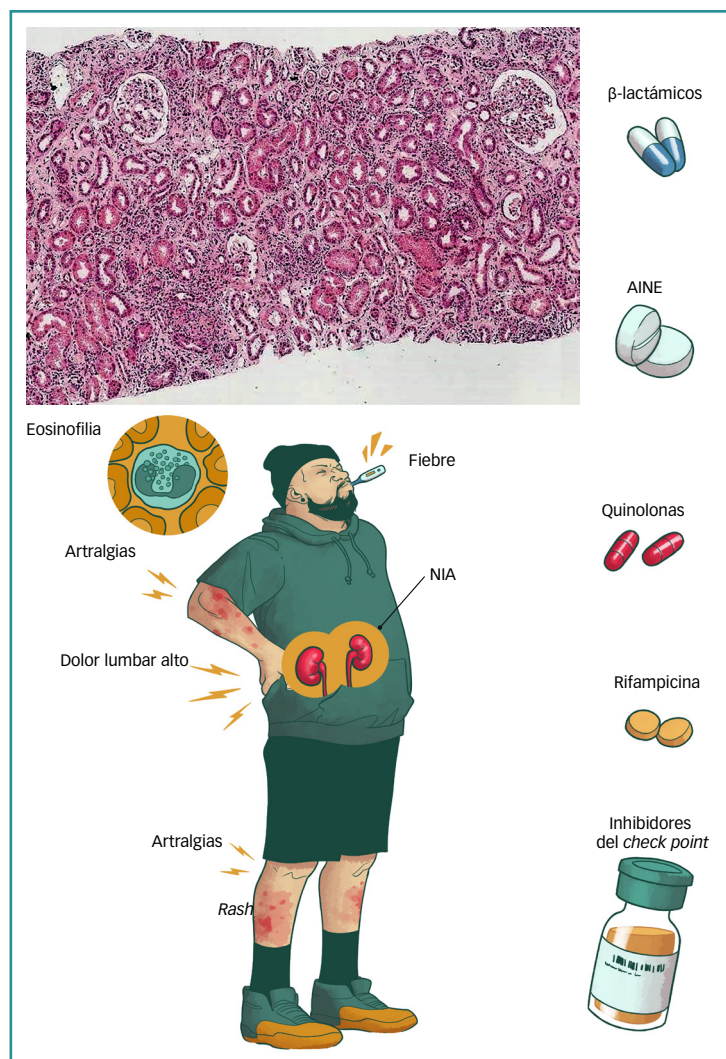
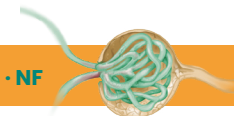


Figura 11.1. Nefritis tubulointerstitial aguda. Histología (cortesía del Dr. Díaz Crespo) y clínica.

Clínica

Con independencia de la causa, la nefritis intersticial aguda se manifiesta como un fracaso renal agudo o subagudo, a menudo acompañado de síntomas extrarrenales (malestar general, náuseas, vómitos...) **MIR 16-17, 136; MIR 14-15, 100**.

Clásicamente se ha descrito una asociación clínica típica constituida por la presencia de eosinofilia, fiebre, *rash* cutáneo y artralgias **MIR 23-24, 144; MIR 21-22, 150**, aunque la clínica completa se ve en menos de un 10% de los casos. El paciente puede referir dolor lumbar sordo en ambas fosas renales por distensión de la cápsula renal debido al infiltrado inflamatorio.

En orina se suele observar hematuria microscópica, con proteinuria moderada, eosinofilia y leucocituria estéril. Es extremadamente excepcional encontrar cilindros hemáticos o proteinuria que alcance rango nefrótico **MIR 20-21, 168; MIR 18-19, 134**.

A diferencia del resto de patologías tubulointersticiales en los que es característica la poliuria, en la NTIA el volumen de diuresis es variable pudiendo verse poliuria, diuresis conservada o incluso oliguria en los casos más graves.

Recuerda

- Antecedente de fármaco + FRA + eosinofilia + rash + artralgias + fiebre + dolor lumbar alto = NIA

Diagnóstico

Debe sospecharse en todo paciente que presente fracaso renal agudo o subagudo con sedimento urinario poco expresivo y haya recibido tratamiento con algunos de los fármacos frecuentemente implicados **MIR 21-22, 150**. Para ello es necesario revisar el tratamiento del paciente e identificar el posible fármaco causal.

La presencia de eosinofilia plasmática y eosinofilia, así como de las manifestaciones típicas apoya el diagnóstico, si bien su ausencia no debe excluirlo. Puede aparecer además elevación de IgE sérica. La biopsia renal se reserva para casos de duda diagnóstica o mala evolución, pero en ningún caso debe retrasar el inicio del tratamiento **MIR 23-24, 144**.

Tratamiento

La primera medida que se debe tomar es la retirada del fármaco. La administración de corticoides se ha asociado a una mejoría del pronóstico. Se recomiendan 3 bolos de 125-250 mg/d i.v. seguidos de prednisona oral 0,5-1 mg/kg/d hasta completar 1-2 semanas y establecer, por último, una pauta descendente durante 4-6 semanas.

11.3. Nefritis tubulointersticial crónica

La **nefritis intersticial crónica** (NIC) representa un **patrón inespecífico de daño renal** que puede ocurrir como resultado de múltiples etiologías, en cuyos estadios iniciales predominan lesiones del compartimento tubulointersticial. Produce una marcada atrofia tubular y fibrosis intersticial que acaba asociando también glomerulosclerosis y engrosamiento fibrointimal de los vasos.

Suele presentar una **progresión lenta hacia la insuficiencia renal**, y clínicamente es poco expresiva (la poliuria, la nicturia y la isostenuria son las manifestaciones más habituales). Debido a su evolución lenta, se caracteriza por su buena tolerancia a la anemia y al hiperparatiroidismo secundario, y puede detectarse ya en fases avanzadas de ERC con los riñones ya disminuidos de tamaño **MIR 22-23, 137**. A pesar de ello los pacientes no suelen necesitar diálisis hasta FGe muy bajos, entre 7 y 9 mL/min, ya que debido a la poliuria no presentan signos de sobrecarga de volumen.

La **causa más frecuente es la farmacológica** (producida por analgésicos [**MIR 15-16, 111**], litio, platinos, ciclosporina/tacrolimus, inhibidores de los nucleósidos). También puede deberse a uropatía obstructiva, infecciones (pielonefritis crónica), nefropatías congénitas, alteraciones metabólicas (hiperuricemia, hipercalcemia, hipopotasemia, de larga evolución), mieloma múltiple y exposiciones prolongadas a metales (plomo, mercurio).

La etiologías sistémicas o inmunológicas de NIA, también pueden evolucionar en NIC (como el síndrome de Sjögren o la sarcoidosis). Además, cualquier patología glomerular puede asociar un daño tubulointersticial, por el efecto deletéreo de la proteinuria sobre el túbulo, que puede marcar su pronóstico.

La **necrosis de papila** es una posible **complicación**, en la que se observa pérdida de parénquima renal en la papila y aumento de los cálices dando lugar a imágenes radiológicas características en la urografía i.v. o la uro-TC ("signo de copa" o "signo del anillo"). Cursa con dolor lumbar y hematuria. La necrosis de papila es más frecuente en pacientes diabéticos y en la nefropatía intersticial por analgésicos ► **MIR 16-17, 140**.

La NTI crónica **se asocia** con un mayor riesgo de **desarrollo de carcinomas uroteliales** a largo plazo.

El tratamiento se basa en corregir la causa cuando sea posible (por ejemplo, la suspensión de los analgésicos) y en el tratamiento de soporte de la ERC.

Recientemente se ha empezado a hablar de "nefropatía tubulointersticial autosómica dominante (NTAD)" para englobar aquellas entidades con patrón de herencia autosómico dominante que tienen en común el daño tubulointersticial crónico con fibrosis lenta y progresiva, aparición de insuficiencia renal en la edad adulta, anemia desproporcionada respecto al grado de insuficiencia renal y presencia de quistes corticomedulares de pequeño tamaño (no siempre presentes) (véase el tema 12 de este manual).

En los últimos años se ha descrito un nuevo tipo de NTI crónica, la **nefropatía mesoamericana**. Se trata de una afectación renal de predominio tubulointersticial que aparece sobre todo en varones, dedicados a tareas agrícolas que habitan las regiones costeras del Pacífico (Honduras, El Salvador, México y también descrita en Indonesia y otros lugares como Sri Lanka). La etiología es desconocida, pero se ha relacionado con las condiciones laborales específicas (jornadas prolongadas a altas temperaturas, con la consecuente deshidratación y pérdida de minerales) y con la afectación por agroquímicos (aunque no se ha demostrado por completo).

11.4. Tubulopatías y diuréticos

En este apartado se estudiarán las principales tubulopatías y diuréticos de forma conjunta porque ambas situaciones se caracterizan por alterar mecanismos de transporte tubulares concretos, de tal forma que las características de cada enfermedad son similares a los efectos secundarios de cada diurético.

La **Figura 11.2** muestra cómo afecta al transporte de solutos cada enfermedad o diurético, facilitando la comprensión de este epígrafe.

En las **Tablas 11.2 y 11.3** se pueden observar los diagnósticos diferenciales de las principales tubulopatías.

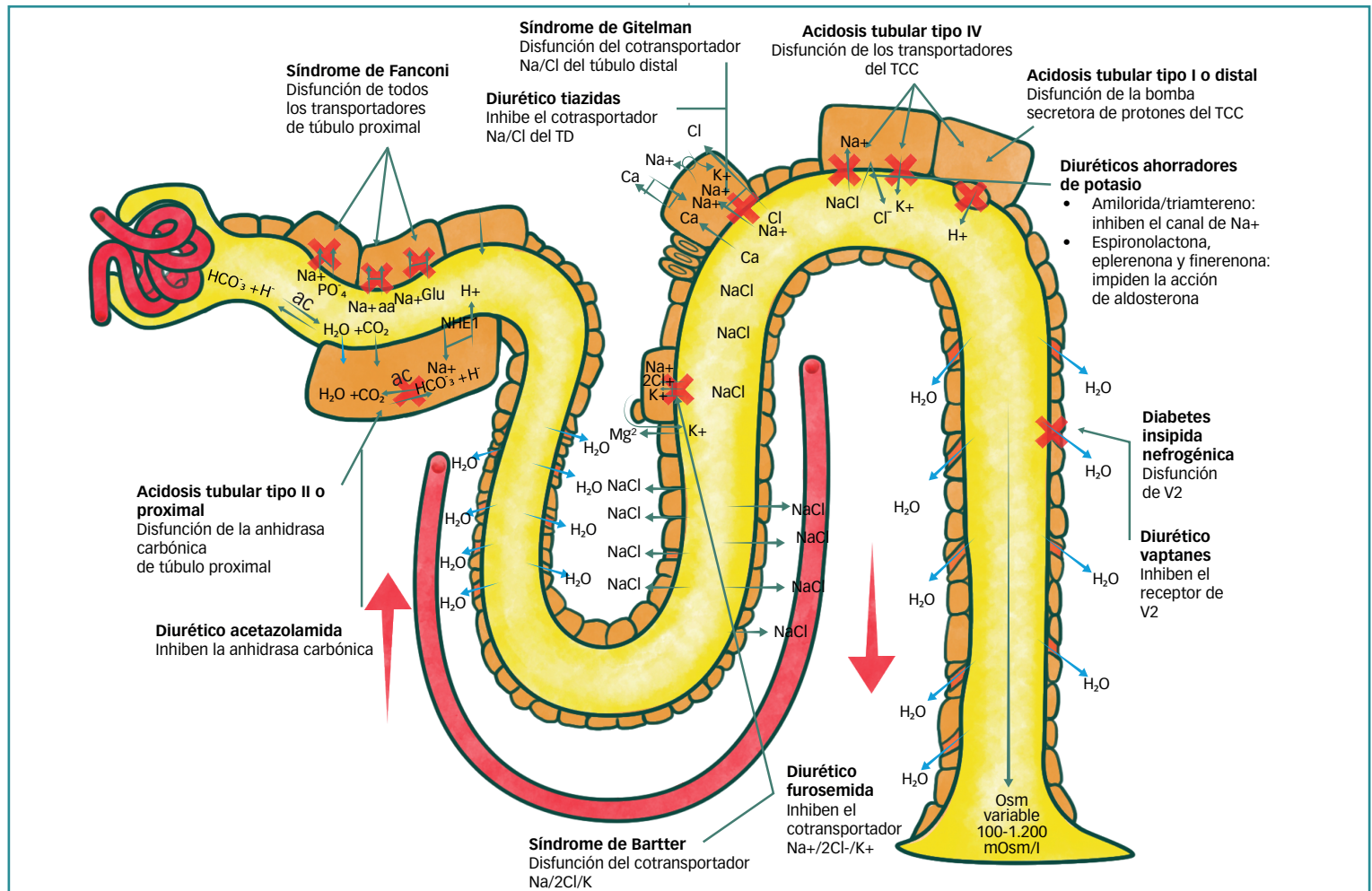
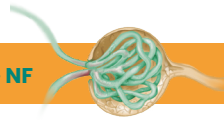


Figura 11.2. Enfermedades y diuréticos que afectan a los transportadores del túbulo renal.
aa: aminoácidos; AC: anhidrasa carbónica; TCC: túbulo colector cortical; TD: túbulo distal.



	BARTTER	GITELMAN	LIDDLE
Trastorno	Disfunción cotransporte $\text{Na}^+/\text{Cl}^-/\text{K}^+$ del asa de Henle	Disfunción cotransporte Na^+/Cl^- tubulodistal	Canal de sodio abierto en el colector cortical
Presentación	Infancia/adolescencia	Adulto	Infancia/adolescencia
Clínica	Retraso crecimiento Debilidad muscular Poliuria. Deshidratación. Hipotensión Litiasis, nefrocalcinosis	Oligosintomáticos Debilidad muscular Tendencia a la hipotensión	Hipertensión arterial Debilidad muscular
Clínica y analítica	Las tres tubulopatías hereditarias presentan alcalosis hipopotasémica		
	Hipomagnesemia, hipercalcemia	Hipomagnesemia, hipocalcemia	Pseudohiperaldosteronismo (renina y aldosterona suprimidas)
Tratamiento	Suplementos de potasio, magnesio y sal Hidratación abundante Diuréticos ahorradores de potasio	Suplementos de potasio, magnesio y sal Diuréticos ahorradores de potasio	Triamtereno/amilorida Dieta baja en sal

Tabla 11.2. Tubulopatías hereditarias.

ACIDOSIS TUBULARES (TODAS ELLAS PRESENTAN ACIDOSIS METABÓLICA)	DISTAL		PROXIMAL II
	I	IV	
Defecto	Alteración excreción H^+ (congénita)	Disfunción túbulo colector cortical (adquirida, DM2)	Descenso de la reabsorción HCO_3^- en el túbulo proximal (adquirida, MM)
Localización	Túbulo colector cortical		Túbulo proximal
Clínica	Retraso crecimiento Hipercalcemia con litiasis Nefrocalcinosis	Hipoaldosteronismo hiporreninémico	Hipercalcemia moderada, pero con hipercitratemia Ausencia de litiasis
Potasio en sangre	Bajo	Alto	Bajo
pH en orina tras sobrecarga ácida	> 5,5 (no puede acidificar)	< 5,5 (pueden acidificar la orina)	

Tabla 11.3. Acidosis tubulares renales.

■ Túbulo proximal

Tubulopatías

Las principales patologías que afectan al túbulo proximal son:

- **Acidosis tubular proximal, tipo II (AT-II).** Disminución de la actividad de la anhidrasa carbónica, habitualmente de causa adquirida. La causa más frecuente es la toxicidad por cadenas ligeras, en el contexto de un mieloma múltiple, aunque también puede aparecer debido a ciertos fármacos y a toxicidad por metales pesados (plomo, cobre, cadmio, mercurio, etc.).

Consiste en una **disminución en la reabsorción proximal de bicarbonato y sodio**, con bicarbonaturia, acidosis metabólica y aumento de la natriuresis con poliuria. El bicarbonato que alcanza el túbulo colector cortical (TCC) se comporta como un anión no reabsorbible, provoca mayor gradiente electronegativo del habitual (al separarse del sodio que es reabsorbido) y favorece una mayor secreción tubular de potasio, asociando hipopotasemia (entra dentro de las causas de acidosis hipopotasémica).

Como en cualquier acidosis metabólica crónica se encontrará hipercalcemia acompañando al cuadro (consecuencia de la utilización del carbonato de calcio del hueso como tamponador de protones), sin embargo, en esta patología es excepcional encontrar litiasis debido al aumento de citrato urinario (disminuye su reabsorción proximal). El citrato se une al calcio y evita que precipite con oxalato o fosfato.

El **tratamiento** se basa en la **reposición oral de bicarbonato** (habitualmente precisa dosis elevadas), **suplementos de potasio** y, **ocasionalmente**, en el empleo de diuréticos **tiazídicos** para mejorar la acidosis (solo se darán cuando el potasio esté controlado).

- **Síndrome de Fanconi.** Se caracteriza por una **disfunción global de los transportadores del túbulo proximal**. La causa más frecuente del síndrome de Fanconi es la toxicidad por cadenas ligeras (proteinuria de Bence-Jones) en el contexto de un mieloma múltiple, aunque también se han descrito formas congénitas. Asocia una AT-II y también entra dentro de las causas de acidosis hipopotasémica.

El paciente presentará bicarbonaturia con acidosis metabólica, glucosuria con aumento del riesgo de padecer infecciones urinarias, aminoaciduria con déficit de aminoácidos esenciales y fosfaturia con hipofosforemia asociada.

El **tratamiento** se basa en abordar la causa y **administrar suplementos orales de bicarbonato, aminoácidos esenciales y fosfato**.

- **Otras patologías:** además de las mencionadas, es posible que también nos encontremos, aunque con menor incidencia las siguientes patologías:

- **Enfermedad de Dent:** defecto de reabsorción de proteínas de bajo peso molecular, que asocia hipercalcemia y litiasis.
- **Glucosuria renal:** disfunción cotransportador SGLT2.
- **Hipouricemia renal:** disfunción transportador URAT1.
- **Cistinuria:** aumento de cistina en orina.
- **Raquitismo hipofosfatémico** asociado al X (aumento de FGF23).
- **Acidosis tubular proximal tipo III: disfunción de anhidrasa carbónica tipo II.**

Diuréticos

Diuréticos que actúan en el túbulo proximal: inhibidores de la SGLT-2 (gliflozinas) y acetazolamida:

- **Inhibidores de la SGLT-2 (gliflozinas).** Son fármacos que bloquean el cotransportador principal de sodio/glucosa de túbulo proximal SGLT-2. Tienen un efecto glucosúrico y natriurético. Además, al aumentar la llegada de NaCl a la mácula densa también actúan como antiproteinúricos (véase el tema 10).
- **Acetazolamida.** Diurético proximal que bloquea la acción de la anhidrasa carbónica (y, por lo tanto, provoca una AT-II) aumentando la eliminación de sodio y, por ese motivo, la natriuresis. Sus efectos secundarios más importantes son acidosis metabólica e hipopotasemia, por lo que se reserva para casos en los que es necesario alcalinizar la orina, en el mal de altura (mejora el grado de alcalosis respiratoria por hiperventilación produciendo acidosis metabólica) y en el glaucoma, ya que disminuye la producción de humor acuoso.

■ Asa de Henle

Tubulopatías

La principal tubulopatía que afecta al asa de Henle es el síndrome de Bartter.

Síndrome de Bartter. Conjunto de tubulopatías congénitas (la mayoría autosómicas recesivas) que afectan al transporte de solutos en el asa ascendente de Henle. La mayoría de los tipos de síndrome de Bartter alteran de forma directa o indirecta el funcionamiento del cotransportador de $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$ asociando un aumento muy significativo en la eliminación de sal y alterando el funcionamiento del mecanismo contracorriente.

Debido a ello, estos pacientes presentarán **poliuria** marcada con **tendencia a la hipotensión**, especialmente en situaciones de ejercicio físico o calor intenso. Suelen ser **diagnosticados en la infancia** o, a más tardar, en la adolescencia por clínica de intensa astenia frente al ejercicio físico. La llegada masiva de cloruro sódico a los segmentos más distales provocará una mayor pérdida de calcio en el túbulo distal y una eliminación superior de potasio y protones en el colector cortical, asociando hipercalcemia, con frecuente aparición de litiasis, hipopotasemia y alcalosis metabólica. La hipopotasemia mantenida aumenta la síntesis de prostaglandinas (mecanismo desconocido), lo que empeora aún más la hipotensión de estos pacientes. El bloqueo del cotransportador $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$ dificulta la reabsorción de magnesio en el asa de Henle, por lo que estos pacientes presentarán además hipomagnesemia.

El **tratamiento** se basa en **suplementos de sal, potasio y magnesio**. El tratamiento con diuréticos ahorradores de potasio puede ayudar a mejorar la alcalosis hipopotasémica y la indometacina puede mejorar la PA al inhibir las prostaglandinas, aunque su uso continuado empeora el FG y actualmente no se recomienda.

Diuréticos

Los **diuréticos de asa** son los más potentes y los únicos que se pueden seguir utilizando de forma segura y eficaz cuando el FG se reduce por debajo de 30 mL/min. Son los diuréticos de elección en pacientes con importante sobrecarga de volumen, como en la insuficiencia cardíaca.

En los pacientes con importante sobrecarga de volumen, pero con hipotensión arterial (como pueden ser aquellos que presentan síndrome nefrótico, cirrosis...) deberá administrarse a una dosis ajustada a la capacidad de relleno intravascular del paciente para evitar la hipoperfusión renal.

Tanto la furosemida como la torasemida bloquean el cotransportador $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$ del asa de Henle (similar al síndrome de Bartter), aumentando de forma importante la diuresis. Al afectarse el mecanismo contracorriente, por ser este transportador su principal responsable, la diuresis tendrá una osmolaridad similar a la plasmática (isostenuria).

Los efectos secundarios que se deben vigilar son muy parecidos a los síntomas del síndrome de Bartter los derivados del bloqueo del cotransportador y de la mayor llegada de NaCl a los segmentos más distales (hipotensión, hipomagnesemia, hipercalcemia con riesgo de litiasis y alcalosis hipopotasémica). Aunque pueden ser causa de hiponatremia, esta es menos frecuente que con otros diuréticos, ya que al romperse el mecanismo contracorriente, disminuye la capacidad del túbulo colector medular para reabsorber agua.

■ Túbulo distal

Tubulopatías

El **síndrome de Gitelman** es una tubulopatía congénita autosómica recesiva que afecta al cotransportador Na^+/Cl^- del túbulo distal. La consecuencia directa es un **aumento de la natriuresis con poliuria y leve tendencia a la hipotensión**. Se acompaña de hipocalciuria (con normocalcemia o muy discreta hipercalcemia) e hipermagnesiuria (con hipomagnesemia), ya que el bloqueo del cotransportador Na^+/Cl^- facilita de forma indirecta la reabsorción de calcio a este nivel, pero empeora la reabsorción paracelular de magnesio.

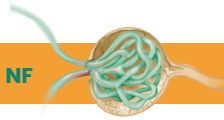
La llegada de una mayor cantidad de NaCl al colector cortical favorecerá la secreción de protones y de potasio, por lo que se verá alcalosis hipopotasémica, similar a la que se da en el síndrome de Bartter, pero de forma menos marcada y sin litiasis acompañante. Es frecuente que estos pacientes permanezcan asintomáticos hasta la edad adulta, diagnosticándose habitualmente en la tercera o cuarta décadas de la vida.

El **tratamiento** se basa en la **reposición oral de cloruro sódico, suplementos de magnesio y potasio**. Estos pacientes se pueden beneficiar también de un diurético ahorrador de potasio.

Diuréticos

Los diuréticos tiazídicos bloquean el cotransportador de Na^+/Cl^- del túbulo distal (similar al síndrome de Gitelman). Son de menor potencia que los diuréticos de asa, pero son ideales para el tratamiento de la HTA moderada. Están especialmente indicados en pacientes con problemas de osteoporosis o litiasis asociados a hipercalcemia, ya que reducen la pérdida de calcio urinario.

Además de los efectos secundarios que aparecen por el bloqueo del cotransportador y la mayor llegada de sal a los segmentos más distales (hipotensión, hipocalciuria, hipomagnesemia y alcalosis hipopotasémica)



pueden producir, con frecuencia, hiponatremia (la causa más habitual de hiponatremia extrahospitalaria en adultos), en especial cuando el paciente realiza de forma correcta la restricción de sal, pero bebe más agua de la prescrita. Son menos eficaces cuando el FG baja de 30 mL/min (aunque no están contraindicados) ▶ **MIR 12-13, 118**.

■ Túbulo colector cortical

Tubulopatías

Las principales patologías que afectan al túbulo colector cortical son:

- **Síndrome de Liddle.** Tubulopatía hereditaria (autosómica dominante) en la que **el canal de sodio permanece en una configuración abierta**, independientemente de la concentración de aldosterona sérica. Las consecuencias son: un aumento en la reabsorción de sodio con hipertensión y el incremento del gradiente electronegativo del cloro, que queda en orina y que condiciona una mayor secreción de protones y potasio, causando alcalosis hipopotasémica. Habitualmente, el síndrome de Liddle **se diagnostica en la infancia o en la adolescencia temprana** y suele haber varios miembros de la familia afectados. El **tratamiento** se basa en inhibir el canal de sodio con **amilorida o triamtereno**.

La clínica y la analítica son superponibles a las del hiperaldosteronismo (es un tipo de pseudohiperaldosteronismo), pero se diferencian en la edad de presentación y en que en el síndrome de Liddle, tanto renina como aldosterona están bajas, mientras que en el hiperaldosteronismo la renina está suprimida, pero la aldosterona estará elevada.

- **Acidosis tubular tipo I o distal (AT-I).** Trastorno que suele ser congénito (autosómico dominante o autosómico recesivo), aunque puede ser adquirido en relación con una hipercalcúria de diferentes etiologías, asociado a enfermedades autoinmunitarias (síndrome de Sjögren, artritis reumatoide...) o a toxicidad por fármacos (ifosfamida, ibuprofeno...), etc.

Consiste en una **disfunción de la bomba secretora de hidrogeniones a nivel de la célula intercalada del colector cortical**. El descenso de la secreción de protones provoca orinas persistentemente alcalinas y acidosis metabólica crónica. Desde la primera infancia se asocia con un importante retraso del crecimiento, porque el carbonato de calcio del hueso es usado como mecanismo tamponador de protones.

El exceso de calcio que sale del hueso será eliminado por orina con hipercalcúria grave y aparición de litiasis, llegando a aparecer nefrocalcinosis con insuficiencia renal progresiva. En estos pacientes el gradiente electronegativo del cloro, que habitualmente es neutralizado por la secreción de potasio y protones, será neutralizado solo a través de la secreción de potasio, por lo que se verá hipopotasemia asociada.

El **tratamiento** se basa en **suplementos orales de bicarbonato y potasio**.

- **Acidosis tubular tipo IV (AT-IV).** Disfunción del túbulo colector cortical con dificultad para eliminar potasio e hidrogeniones. Suele ser un trastorno adquirido en el contexto de nefropatías tubulointersticiales crónicas o en situaciones de hipoaldosteronismo primario o secundario.

Tiene especial relevancia en pacientes diabéticos de tipo 2, con vasculopatía avanzada, en los que se combina una menor llegada de nutrientes y oxígeno a este segmento tubular con una progresiva hialinización de

la arteriola aferente que reduce su capacidad de síntesis de renina, con el consiguiente hipoaldosteronismo hiporreninémico. En estos pacientes es típico ver acidosis hiperpotasémica en mayor medida de la que correspondería al FG que presentan.

El tratamiento se basa en restricción de potasio, administración de diuréticos de asa y bicarbonato oral.

Diuréticos

Los **diuréticos ahorradores de potasio**, bloquean la absorción de sodio a nivel del túbulo colector cortical (similar a una AT-IV), pero lo hacen por diferentes mecanismos:

- **Espironolactona, eplerenona y finerenona.** Impiden la acción de la aldosterona uniéndose a su receptor. Tienen especial indicación en pacientes con hipertensión arterial, hiperaldosteronismo, tras un episodio de IAM (infarto agudo de miocardio), ya que mejoran el remodelado del ventrículo, en pacientes con ICC grave y en aquellos con alto riesgo cardiovascular asociado. La espironolactona es el fármaco clásico, con efectos secundarios como la ginecomastia, la eplerenona puede emplearse como sustituto, y recientemente se ha desarrollado la finerenona (antagonista no esteroideo del receptor de mineralocorticoide), con mayor selectividad por el receptor y menor hiperpotasemia asociada.
- **Amilorida y triamtereno.** Bloquean de forma directa el canal de sodio. Actualmente su uso queda limitado al síndrome de Liddle, y a aquellos pacientes con intolerancia a la espironolactona y a la eplerenona.

Todos ellos comparten como **efectos secundarios** la **acidosis metabólica** (suele ser leve porque la bomba de protones es capaz de seguir funcionando de forma parcial aún en contra de gradiente) y la **hiperpotasemia** que requiere monitorización estrecha de los niveles séricos de potasio. Estos diuréticos no se recomiendan cuando el FG baja de 30 mL/min por el riesgo de hiperpotasemia tóxica.

En la **Tabla 11.4** se pueden estudiar los efectos sobre el potasio y pH de los diferentes diuréticos.

DIURÉTICOS DE ASA Y TIAZÍDICOS	Alcalosis hipopotasémica
AHORRADORES DE POTASIO	Acidosis hiperpotasémica
ACETAZOLAMIDA	Acidosis hipopotasémica
VAPTANES E ISGLT2	No alteran ni el pH ni el potasio

Tabla 11.4. Diuréticos, pH y potasio.

■ Túbulo colector medular

Tubulopatías

Las principales patologías que afectan al túbulo colector medular son:

- **Síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH).** Se caracteriza por un aumento patológico de la síntesis de hormona antidiurética. Es una de las causas más frecuentes de hiponatremia en el ámbito hospitalario. Puede verse en:
 - **Patología tumoral:** típico del carcinoma microcítico de pulmón.

- **Enfermedades pulmonares:** neumonía, tuberculosis, micosis, abscesos.
- **Patología del SNC** que asocie inflamación a nivel del hipotálamo: traumatismo, encefalitis, meningitis, aneurismas, trombosis, tumores, sarcoidosis, arteritis de la temporal, etc.
- **Fármacos:** AINE, opiáceos, benzodiacepinas, carbamazepina, clorpropamida, IMAO, anticonceptivos orales, antipsicóticos, citostáticos, antidepresivos, anestésicos, etc.
- **Otras situaciones:** dolor, náuseas, respiración asistida, porfiria, síndrome de Guillain-Barré, etc.

La principal consecuencia del aumento en la reabsorción de agua en el túbulo colector medular es la aparición de hiponatremia dilucional ($\text{Osm}_p < 275 \text{ mOsm/L}$), que conlleva la aparición de edema cerebral, con su clínica característica (puede cursar con sintomatología leve-moderada: bradipsiquia, bradilalia, tendencia al sueño; y con sintomatología grave: convulsiones, coma y riesgo de muerte), acompañada de orina concentrada (Osm_u inadecuadamente alta, en cualquier caso $> 100 \text{ mOsm/L}$ ▶ MIR 23-24, 166) y en la mayoría de los pacientes superior a 500 mOsm/L e incluso $> 800 \text{ mOsm/L}$ y sodio en orina inadecuadamente alto para una situación de hiponatremia ($[\text{Na}^+]_u > 40 \text{ mEq/L}$).

A pesar de la reabsorción aumentada de agua, el paciente se mantiene euvolémico a la exploración física. Por ello, para el diagnóstico, se precisa confirmar la euvolemia, observar la hiponatremia hipoosmolar con orina concentrada, y descartar otros trastornos endocrinos (hipotiroidismo, déficit de glucocorticoides).

En caso de que la hiponatremia dilucional se asocie a una osmolaridad urinaria baja y un volumen de diuresis alto se debe sospechar una polidipsia primaria (Tabla 11.5) ▶ MIR 22-23, 140.

	SIADH	DIABETES INSÍPIDA	POLIDIPSIA 1.ª
Na_p	BAJO	Normal o ALTO	Normal o BAJO
Osm_p	BAJA	Normal o ALTA	Normal o BAJA
Osm_u	ALTA	BAJA	BAJA
Volumen_u	BAJO	POLIURIA	POLIURIA

Na_p : sodio plasmático; Osm_p : osmolaridad plasmática; Osm_u : osmolaridad urinaria; Volumen_u : volumen urinario.

Tabla 11.5. Diagnóstico diferencial de las patologías del túbulo colector medular ▶ MIR 22-23, 140.

El **manejo** del SIADH debe hacerse, por una parte, **buscando y tratando la causa**. Y, por otra parte, **tratando la hiponatremia**. El manejo general de la hiponatremia, según su gravedad (por cifras o velocidad de instauración), se puede ver en el tema 2.

El **tratamiento específico** del SIADH será:

- **Primera línea:** restricción hídrica.
- **Segunda línea:** aumentar la ingesta de soluto.
 - * Urea oral: soluto que aumenta la osmolaridad de la orina, arras-trando agua ▶ MIR 19-20, 103.
 - * Combinación de diuréticos de asa a dosis bajas añadiendo aporte de sal (oral o intravenosa) ▶ MIR 21-22, 170.
- **Tercera línea:** tolvaptán. Se trata de un fármaco antagonista de los receptores V2 de la ADH, que impide su acción produciendo acuare-sis. Este fármaco puede ser excesivamente eficaz, y se ha asociado con sobrecorrecciones rápidas de la natremia, con riesgo de mieli-

nolisis centropontina. Actualmente las guías de práctica clínica solo lo recomiendan en casos refractarios a los tratamientos anteriores. Las estrategias de primera y segunda líneas tienen el mismo nivel de evidencia.

- **Diabetes insípida (DI).** Consiste en la incapacidad del túbulo colector medular para reabsorber agua. Podemos diferenciarla en función de su origen:

- **Central.** No se sintetiza ADH. Puede tener lugar por cualquier lesión de tipo isquémico a nivel del hipotálamo y/o de la neurohipófisis. Se ve en lesiones vasculares, tumorales, meningitis, sarcoidosis, autoin-mune... Excepcionalmente puede ser hereditaria (AD).

- **Nefrogénica.** La secreción de ADH es normal, pero no funcionan adecuadamente los receptores V2. Puede ser congénita o adquirida, asociada a enfermedades sistémicas (amiloidosis renal, síndrome de Sjögren, mieloma...), a fármacos (asociación típica con la toma cró-nica de litio en el trastorno bipolar que produce internalización de los canales de acuaporinas ▶ MIR 17-18, 132) o a alteraciones iónicas crónicas (hipopotasemia, hipercalcemia).

La DI provoca la eliminación de grandes cantidades de orina muy diluida $\text{Osm}_u < \text{Osm}_p$. El sujeto pierde gran cantidad de agua, aumen-tando de forma transitoria su Osm_p , lo que le genera sed y le impulsa a beber agua. Si bebe suficiente, se compensa la pérdida de agua y no se producen cambios en la natremia. Si el paciente no repone la pérdida de agua, aparece hipernatremia ▶ MIR 20-21, 160-ED; MIR 15-16, 109-ED; MIR 14-15, 9-CD (más frecuente en pacientes ancianos y en neonatos).

La clínica es la típica de la hipernatremia con irritabilidad, temblor, cefa-lea y en casos graves hemorragia cerebral o mielinolisis centropontina. Cuando es congénita, la madre puede presentar polihidramnios durante el embarazo debido a la poliuria del feto.

El **diagnóstico** se realiza fundamentalmente por las **características clí-nicas y analíticas**. El test de la privación de agua permite realizar el diagnóstico diferencial de la polidipsia primaria (el paciente cuya hipo-natremia dilucional se debe a una ingesta hídrica excesiva será capaz de concentrar la diuresis; y el paciente con diabetes insípida, no), y la administración de desmopresina (ADH sintética) permitirá diferenciar la DI central de la nefrogénica (la central mejorará tras administrar desmo-presina; pero la nefrogénica, no).

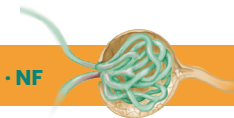
El **tratamiento** consistirá en **acceso libre al agua, dieta baja en sodio, hidroclorotiazida o amiloide** (a pesar de su efecto diurético, pueden ser beneficiosos en esta patología, ya que cuando se combinan con leve restricción de sodio se produce una cierta depleción del volumen, que activa el eje RAA con aumento de la absorción de sodio y agua a nivel del túbulo proximal, y disminuyendo la poliuria de estos pacientes). La DI central se tratará con desmopresina inhalada.

Diuréticos

Los **vaptanes** bloquean el receptor V2 de la vasopresina, impidiendo su acción. Son los únicos fármacos que actúan a nivel tubular capaces de eli-minar agua libre sin afectar la excreción de electrolitos, por lo que también se denominan acuaréticos.

El único diurético comercializado en España hasta la fecha es el tolvaptán, cuyo uso está aprobado actualmente con dos indicaciones:

- **SIADH refractario o crónico** según lo especificado previamente.
- **Enfermedad poliquística del adulto:** consigue enlentecer la progre-sión de la enfermedad (véase el tema 12).



11.5. Daño renal asociado a los AINE

Aunque el consumo de los AINE se asocia fundamentalmente a daño tubulointersticial agudo (NIA, NTA) o crónico, no hay que olvidar que también pueden producir daño a nivel glomerular y en la vía urinaria.

En la **Tabla 11.6** se muestran los principales tipos de daño renal asociados al consumo de AINE.

FORMAS DE AFECTACIÓN RENAL POR AINE

Alteración de autorregulación glomerular Necrosis tubular aguda
HTA (inhibición de PG)
Nefritis tubulointersticial aguda
Nefritis tubulointersticial crónica (alta dosis acumulada) ► **MIR 15-16, 111**
Necrosis de papila (pacientes diabéticos) ► **MIR 16-17, 140**
Nefropatía por cambios mínimos Nefropatía membranosa Uroteliomas

Tabla 11.6. Formas de afectación renal secundarias al consumo de antiinflamatorios.

11.6. Ajuste de dosificación de fármacos en la insuficiencia renal

La **enfermedad renal** y sus comorbilidades asociadas pueden **interferir** en la **absorción, distribución, metabolismo y excreción** de muchos fármacos, aumentando habitualmente su vida media (VM), y el tiempo de estado estacionario (4-5 veces la VM) ► **MIR 14-15, 209-FM**. Es poco

frecuente que sea necesario ajustar la dosis de un fármaco cuando el FG es > 50-60 mL/min.

Los fármacos con eliminación de predominio renal tienden a acumularse en situación de insuficiencia renal, por lo que habitualmente hay que disminuir la dosis y aumentar los intervalos de administración de fármacos como glucopéptidos, aminoglucósidos, cefalosporinas, quinolonas, aciclovir, foscarnet, ganciclovir, etambutol, rifampicina, insulina, digoxina, etc. ► **MIR 12-13, 58-ED**.

Esto se debe individualizar para cada fármaco, que se debe ajustar en función del FG y del peso de cada paciente. Además, depende de otras características del paciente (por ejemplo, el síndrome nefrótico puede aumentar la porción libre de fármaco por hipoproteínemia), por eso hay ciertos fármacos como, por ejemplo, vancomicina, gentamicina, digoxina, anticoagulantes (warfarina, acenocumarol) o tacrolimus, en los que además de ajustar la dosis y el intervalo se debe monitorizar periódicamente las concentraciones del fármaco.

Además, la insuficiencia renal crónica reduce de forma significativa la expresión de los citocromos CYP2C19 y CYP3A4, disminuyendo el metabolismo hepático esperado de algunos fármacos como tacrolimus, captopril, cefalosporinas, quinolonas, aciclovir, carbapenémicos, isoniácida, calcioantagonistas, macrólidos, etc.

En estos casos también habría que tener en cuenta el efecto de ciertos inhibidores enzimáticos (cimetidina, ketoconazol, eritromicina, valproato, etc.), que aumentarían aún más la toxicidad de estos fármacos o de inductores enzimáticos (fenitoína, fenobarbital, rifampicina, alcohol, tabaco, etc.) que por el contrario reducirían los niveles plasmáticos de los mismos.

Casos clínicos

Un paciente de 38 años acude a urgencias por dolor lumbar bilateral, para el cual ha estado consumiendo ibuprofeno cada 8 horas las últimas 48 horas, sin clara mejoría de la sintomatología. En la analítica de sangre que se le realiza al llegar a urgencias destaca eosinofilia y creatinina de 4 mg/dL, con urea 118 mg/dL. La diuresis se encuentra conservada y en orina presenta un Na 170 mmol/K y leucocituria. ¿Cuál cree que es la etiología más probable del cuadro que presenta el paciente?

- 1) Uropatía obstructiva.
- 2) Fracaso renal agudo prerrenal por consumo de AINE.
- 3) Nefritis intersticial aguda inmunoalérgica por AINE.
- 4) Ateroembolia renal.

RC: 3

Una paciente de 67 años con antecedentes de consumo crónico de AINE es derivada a la consulta de Nefrología por presentar insuficiencia renal de reciente diagnóstico con Cr 3 mg/dL. En el análisis de orina de 24 horas presenta proteinuria 600 mg/día y un cociente albúmina/creatinina de 10 mg/g. A la exploración no presenta edemas ni hipertensión arterial. Analíticamente destaca Hb 9 g/dL y PTH de 450 pg/mL. En la ecografía renal los riñones miden 7,5 y 8,3 cm respectivamente. De entre las siguientes, ¿cuál cree que es la etiología más probable de la insuficiencia renal?

- 1) Nefritis tubulointersticial aguda.
- 2) Nefritis tubulointersticial crónica.
- 3) Glomeruloesclerosis focal y segmentaria.
- 4) Glomerulopatía membranosa.

RC: 2



Enfermedades quísticas hereditarias

Orientación MIR

Es de capital importancia dominar la poliquistosis renal del adulto y saber diferenciarla del resto de poliquistosis.

Preguntas MIR

- ▶ MIR 20-21, 17
- ▶ MIR 19-20, 20
- ▶ MIR 16-17, 144
- ▶ MIR 12-13, 121

Conceptos clave

- Poliquistosis renal del adulto: AD Cr 16 y 4. Poliuria, hematuria, HTA, masa en flanco y poliglobulia. Se asocia con aneurismas cerebrales, quistes hepáticos, prolapso mitral y diverticulosis colónica.
- Diagnóstico ecográfico en el adulto o genético en el niño/perinatal. El tolvaptán en casos seleccionados puede retrasar la progresión.
- Poliquistosis autosómica recesiva: AR Cr 6. Mal pronóstico. Perinatal.
- Nefronoptosis: causa frecuente de ERC antes de los 30 años. Retinitis pigmentaria.
- NTAD: Si mutación de MUC1 o UMOD asocia hiperuricemia (enfermedad quística medular).
- Esclerosis tuberosa: inhibidores de la m-TOR para reducir el tamaño de los angiomiolipomas.
- Von Hippel Lindau: alto riesgo de malignización de los quistes.
- Quistes simples: benignos.
- Riñón en esponja: benigna. No hereditaria. Litiasis e infecciones urinarias.

Las enfermedades renales quísticas se producen por **alteración en los cilios primarios de las células tubulares**, por lo que se las denomina **ciliopatías**.

12.1. Enfermedad poliquística del adulto

La **enfermedad poliquística del adulto** (EPQA) es un trastorno **multisistémico** que se caracteriza por la progresiva aparición de **quistes renales** que suelen conducir a la enfermedad renal crónica terminal, generalmente en la edad adulta. Así mismo, se asocia a manifestaciones sistémicas tales como poliquistosis hepática, hipertensión arterial, aneurismas intracraneales, anomalías valvulares y quistes en otros órganos.

- **Epidemiología.** Es la nefropatía hereditaria más frecuente, con una prevalencia 1:1.000 nacimientos. Los pacientes con EPQA constituyen entre un 6-10% de la población en terapia renal sustitutiva.
- **Etiología.** Se debe, sobre todo, a mutaciones en los genes PKD1 (78%) y PKD2, situados en los cromosomas 16 y 4, que codifican la poliquistina 1 y 2, respectivamente. La herencia es autosómica dominante, con una alta penetrancia, por lo que los hijos de padres afectados tienen un 50% de probabilidades de heredar la enfermedad.
- **Clínica:** en la **Tabla 12.1** aparecen recogidos los síntomas principales que presenta un paciente con ciliopatía.

MANIFESTACIONES RENALES	MANIFESTACIONES EXTRARRENALES
• La enfermedad debuta clínicamente entre los 40 y los 50 años • Poliuria, polidipsia, nicturia (por alteraciones en la capacidad de concentración de la orina) • Evolución lenta a ERC • El 50% presenta ERCT a los 60 años • Hematuria macro o microscópica • HTA (hiperactivación del eje RAA por isquemia secundaria a la ocupación del parénquima por los quistes) • Poliglobulia (compresión de los quistes → detección de concentración baja de O₂ en las células que producen EPO → aumento de producción de EPO) • Riñones muy grandes y con muchos quistes de predominio cortical (Figura 12.1) • COMPLICACIONES → litiasis renales, infecciones o sangrado de los quistes con dolor en las fosas renales, hematuria macroscópica, fiebre, etc.	• Quistes en otras localizaciones (hígado 90%, bazo, páncreas...) • Dilataciones aneurismáticas intracraneales (polígono de Willis) • Hernias inguinales • Divertículos en colon • Prolapso de válvula mitral • Insuficiencia tricuspídea y aórtica

Tabla 12.1. Síntomas principales en un paciente con ciliopatía.



Figura 12.1. Imagen macroscópica. EPQA (cortesía de los Dres. Cannata y Barat).

- **Diagnóstico:** para realizar convenientemente el diagnóstico en primer lugar se realizarán pruebas de imagen, y si estas no son claras y concluyentes se estudiará la posibilidad de realizar un estudio genético.
 - **Por imagen.** Se pueden realizar tanto ecografías como una TC abdominal (**Figura 12.2**).

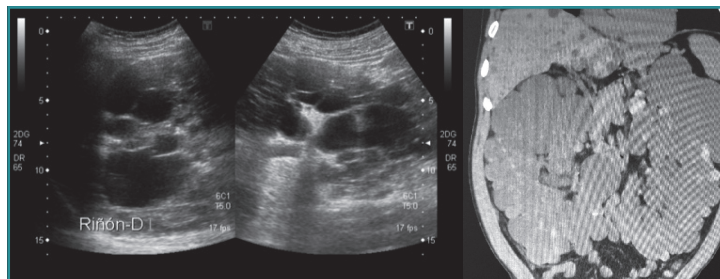
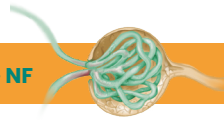


Figura 12.2. Ecografía renal y TC abdominal de un paciente con poliquistosis. ▶ MIR 20-21, 17.

- › **Ecografía.** Es la herramienta de cribado recomendada para los familiares de un caso índice. En ella se evidencian riñones aumentados de tamaño a expensas de múltiples quistes, que pueden verse también en otros órganos. Los quistes suelen aparecer en la adolescencia. ▶ MIR 12-13, 121.
- › **TC abdominal.** Se reserva para casos dudosos o en los que se sospeche otra patología renal asociada (litiasis, quistes complicados o tumores).
- › **RMN.** Indicada para medir el volumen renal y estimar la velocidad de progresión de la enfermedad.
- **Genético.** No está recomendado realizarlo de manera rutinaria si el diagnóstico clínico y por imagen es claro. Debe reservarse para situaciones especiales (diagnóstico preimplantacional, pacientes sin antecedentes familiares de EPQA, niños con parentesco de primer o segundo grado del caso índice, potencial donante de vivo de una familia con casos de EPQA, síntomas urológicos o HTA en menores de 53 años o diagnóstico clínico incierto).
- **Pronóstico.** La evolución es lenta, pero la mayoría acaba desarrollando ERC terminal (ERCT) en la edad adulta. Los **factores de progresión** que determinan la evolución de la ERC son:
 - **Mutación genética:** los pacientes con mutación de PKD1 suelen comenzar la diálisis entre los 50 y los 60 años y los pacientes con mutación de PKD2 por encima de los 70 años (el diagnóstico tiene peor pronóstico según el siguiente orden: mutación PKD1 truncante > PKD1 no truncante > PKD2).
 - **Volumen renal total.**
 - **Edad** de inicio de los síntomas, el pronóstico es peor si hay una aparición precoz de los quistes, caída de FG y complicaciones.
 - **Factores de progresión** de cualquier **nefropatía:** varón, proteinuria, HTA, etc.
- **Tratamiento.** Debe ir encaminado a frenar la progresión, fundamentalmente controlando la proteinuria y la HTA (BSRAA + iSGLT2) y a tratar las complicaciones derivadas de la insuficiencia renal y de las complicaciones de los quistes.

En España se ha aprobado el uso de un acuarético, el tolvaptán, en adultos menores de 60 años con ERC G1-G3b (excepcionalmente G4) y signos de progresión rápida de la enfermedad, demostrando una reducción del tamaño de los quistes y una progresión más lenta. Los pacientes con EPQA tienen buen pronóstico al recibir un trasplante renal, aunque en ocasiones es preciso realizar nefrectomía pretrasplante de los riñones propios, si hay riesgo de compresión del injerto.



Recorda

- Riñones muy aumentados de tamaño + poliglobulia + insuficiencia renal + HTA + manifestaciones extrarrenales = EPQA.

12.2. Poliquistosis renal autosómica recesiva

Se trata de una combinación variable de quistes múltiples en ambos riñones y fibrosis hepática congénita.

- **Epidemiología.** 1/20.000 de los recién nacidos vivos.
- **Etiología.** Mutación del gen PKHD1 en el cromosoma 6, herencia AR.
- **Clínica.** En la mayoría de los casos se evidencia en el momento del nacimiento.
 - **Renal.** Los riñones están aumentados de tamaño. Los casos más graves se asocian a oligoamnios e hipoplasia pulmonar con alta mortalidad perinatal. Los pacientes que sobreviven suelen desarrollar ERCT en las primeras décadas de vida.
 - **Hepática.** El 100% presentan fibrosis hepática de grado variable al nacimiento.
- **Diagnóstico.** Riñones aumentados de tamaño.
 - **Prenatal.** Se puede realizar mediante una ecografía (entre las 24-30 semanas) o un estudio genético (de elección).
 - **Posnatal.** Mediante estudio ecográfico y clínico (en casos dudosos puede ser útil el estudio genético).

- **Tratamiento.** El de soporte de ERC terminal y fibrosis hepática. En casos graves se valorará trasplante hepatorenal.
- **Pronóstico.** Supervivencia del 42% a los 20 años. En los pacientes que sobreviven al primer año, el pronóstico depende del grado de afectación hepática.

12.3. Otras poliquistosis

El resto de las poliquistosis renales hereditarias son infrecuentes y sus principales características se resumen en la **Tabla 12.2**.

Mención aparte merecen los quistes renales no hereditarios destacando por su frecuencia los **quistes renales simples**, que son frecuentes a partir de los 50-60 años en pacientes con función renal normal y no confieren mayor riesgo de presentar insuficiencia renal.

Suelen ser asintomáticos y solo pueden complicarse con sangrado en muy pocos casos, infección o compresión de otras estructuras. Los **quistes** clasificados como **Bosniak I y II** (sin septos o finos septos aislados) no requieren seguimiento periódico (véase el manual de Radiología). Asimismo, existe una poliquistosis sin patrón hereditario definido, habitualmente adquirida, el **riñón en esponja medular** o **enfermedad de Cacchi-Ricci** que se caracteriza por dilataciones de los conductos colectores terminales con formación de macroquistes y microquistes medulares, habitualmente detectados en la edad adulta. En general tiene un curso benigno, pero son pacientes con mayor riesgo de infecciones urinarias y mayor prevalencia de litiasis cálcicas. Se puede realizar el diagnóstico por TC o urografía i.v. ▶

MIR 16-17, 144.

	NEFRONOPTISIS	NEFROPATÍA TUBULOINTERSTICIAL AUTOSÓMICA DOMINANTE	ESCLEROSIS TUBEROSA	VON HIPPEL LINDAU
Herencia	AR	AD	AD	AD
Alteración genética	NPHP1, NPHP2 y otros	UMOD/MUC1/REN/HNF1B/SEC61A1	TSC1/TSC2	VHL
Edad de aparición de los quistes	Infancia. Causa frecuente de ERC antes de los 30 años	Adolescencia. Poliuria, polidipsia, nicturia, isostenuria y anemia de aparición variable según la mutación	Período neonatal	Adolescencia
Progresión a ERCT	Adolescencia	Edad adulta	Edad adulta	Edad adulta
Afectación extrarrenal	Retinosis pigmentaria, atrofia del nervio óptico (síndrome riñón-retina)	UMOD y MUC1 (enfermedad quística medular): hiperuricemia. HNF1B: alteraciones de la embriogénesis (DM tipo MODY, retraso mental, malformaciones genitourinarias). REN: hipotensión, hipopotasemia, anemia precoz SEC61A1: úvula bífida, leucopenia	Desarrollo de tumores benignos generalizados: angiomiolipomas, angioqueratomas, etc. Retraso mental, convulsiones	Desarrollo de tumores malignos y benignos generalizados. Hemangioblastomas SNC Feocromocitoma Carcinoma renal, etc.
Ecografía	Riñones pequeños o normales con quistes en la unión córticomedular	Riñones pequeños o normales Quistes medulares (no siempre presentes)	Tamaño renal normal angiomiolipomas	Tamaño renal normal. Escasos quistes bilaterales, pero con riesgo de malignizar
Tratamiento	Sintomático	Sintomático	Inhibidores m-TOR	Quirúrgico en caso de malignización

Tabla 12.2. Otras poliquistosis renales hereditarias.

Casos clínicos

Varón de 35 años, sin antecedentes personales de interés, acude a urgencias por cuadro de dolor lumbar y hematuria macroscópica. En la analítica de sangre destaca Cr 1,7 mg/dL y urea 75 mg/dL, siendo el resto de los parámetros normales. En la analítica de orina se objetiva hematuria y proteinuria+++. Se realiza una TC abdominal (imagen vinculada). Tras volverle a preguntar, refiere que su padre es portador de un trasplante renal y que su abuela paterna falleció de insuficiencia renal, pero afirma que él nunca había acudido al médico previamente por este motivo. Respecto a la entidad que se sospecha como causa de la insuficiencia renal que presenta el paciente, señale la respuesta falsa:



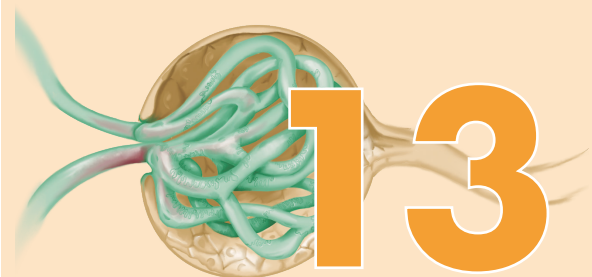
- 1) Suele cursar con anemia desproporcionada en relación con el grado de insuficiencia renal.
- 2) En algunos casos podría ser útil el tratamiento con tolvaptán.
- 3) Es probable que evolucione a insuficiencia renal crónica terminal con necesidad de tratamiento renal sustitutivo.
- 4) Se ha descrito la asociación con la presencia de aneurismas en el polígono arterial de Willis.

RC: 1

Una mujer de 54 años es derivada a la consulta de Nefrología desde su médico de Atención Primaria por presentar en una ecografía abdominal, realizada en un chequeo de empresa, un quiste cortical de 39 mm en el riñón derecho y uno de 22 mm en el riñón izquierdo. La función renal es normal y la paciente se encuentra asintomática desde el punto de vista nefrourológico, pero está preocupada por los hallazgos ecográficos. ¿Cuál es el diagnóstico más probable y qué recomendaciones se le darían a la paciente?

- 1) Probablemente se trate de una enfermedad poliquística del adulto, dada la presencia de quistes corticales bilaterales, sería necesario realizar un cribado ecográfico en los familiares de primer grado dada la herencia autosómica dominante y advertiría a la paciente de que probablemente vaya a necesitar diálisis en el futuro.
- 2) Lo más probable es que se trate de quistes renales simples, de curso benigno.
- 3) Con mayor probabilidad nos encontramos ante un síndrome de Cacchi-Ricci y habrá que advertir a la paciente de que presenta un mayor riesgo de infecciones urinarias y mayor prevalencia de litiasis cálcicas.
- 4) Posiblemente se trate de una enfermedad quística medular. Habrá que investigar antecedentes de hiperuricemia y gota, y es de esperar que la paciente evolucione a enfermedad renal crónica terminal.

RC: 2



Hipertensión y riñón. Enfermedades vasculares renales

Orientación MIR

Debemos conocer la clínica, diagnóstico y manejo de la HTA vascularrenal.

Tenemos que recordar el diagnóstico diferencial que se da entre trombosis de vena renal, embolia de arteria renal y cólico renal.

Es fundamental recordar el cuadro clínico de la ateroembolia renal, repetidamente preguntado en el MIR.

Preguntas MIR

- MIR 23-24, 17
- MIR 20-21, 25-ED
- MIR 18-19, 135
- MIR 17-18, 133
- MIR 14-15, 106
- MIR 12-13, 81; MIR 12-13, 82-CD

Conceptos clave

- ⊙ La causa más frecuente de HTA secundaria es la estenosis de la arteria renal.
- ⊙ Se debe sospechar de estenosis de la arteria renal ante una HTA de aparición brusca, sin antecedentes familiares, que se acompaña de alcalosis metabólica hipopotasémica, soplo/s abdominal/es y mejoría del control de PA acompañada de caída de FG al iniciar BSRAA.
- ⊙ La EAR es típica en pacientes con FA y la TVR es típica en pacientes con SN.
- ⊙ La ateroembolia renal suele aparecer de forma subaguda tras un procedimiento endovascular. Se caracteriza por deterioro del FG acompañado de lesiones cutáneas, eosinofilia e hipocomplementemia.

13.1. Clasificación de la hipertensión

La **hipertensión** se clasifica en esencial (primaria) o secundaria (véase el manual de Cardiología):

- **Hipertensión esencial.**
- **Hipertensión secundaria** (5-15%) debida a **causas**:
 - Renales: ERC, HTA renovascular.
 - Síndrome de apnea del sueño.
 - Endocrinológicas: hiperaldosteronismo, hipercortisolismo, feocromocitoma, alteraciones tiroideas, etc.
 - Otras: asociadas al embarazo (como la preeclampsia; véase el manual de Ginecología), fármacos, tóxicos.

13.2. Relación entre hipertensión y riñón: patogénesis de la hipertensión en la enfermedad renal

El riñón juega un papel central en la mayoría de las formas de hipertensión arterial (HTA) y, a su vez, es dañado por la misma; de tal forma que la enfermedad renal y renovascular son responsables de aproximadamente la mitad de las HTA secundarias.

La HTA es un hallazgo común en la enfermedad renal, y su patogenia varía dependiendo del tipo de enfermedad (glomerular frente a vascular) y del curso de la misma (aguda frente a crónica).

- **Daño glomerular agudo.** HTA como consecuencia de retención hídrica secundaria a oliguria ± aumento de reabsorción de sodio (resistencia a la acción de los péptidos natriuréticos y aumento de actividad de la bomba Na-K-ATPasa del túbulo colector cortical) con activación variable del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).
- **Daño vascular agudo** (vasculitis, crisis esclerodérmica). HTA secundaria a activación intensa del SRAA inducido por isquemia renal, que secundariamente inducen un aumento de la reabsorción de sodio.
- **Enfermedad renal crónica (ERC).** La HTA está presente en el 80-85% de los pacientes con ERC. El daño renal por HTA (nefroangioesclerosis) es causa directa de progresión de ERC y hay múltiples factores implicados.

El objetivo de la tensión arterial en pacientes con ERC es menor al de la población general, especialmente si hay microalbuminuria, se recomienda una presión arterial (PA) < 130/80 mmHg.

En pacientes con ERC se sugiere buscar el objetivo de TAS por debajo de 120 mmHg si se tolera adecuadamente y hay bajo riesgo de hipotensión (Guías KDIGO 2021).

Recuerda

- La HTA es causa y consecuencia del daño renal. La HTA es un importante factor de progresión a la ERCA avanzada.

13.3. Hipertensión renovascular

La hipertensión renovascular es secundaria a una disminución del calibre de una o varias arterias renales, reduciendo el flujo sanguíneo renal. La reducción de la presión de perfusión renal estimula el eje RAA con un efecto vasoconstrictor importante de angiotensina II (AT-II), no solo a nivel de la arteriola eferente de los glomérulos del riñón ipsilateral a la estenosis, sino también sobre las del riñón contralateral y a nivel sistémico (HTA). Además, la aldosterona favorece la reabsorción de sodio contribuyendo a empeorar la HTA.

Epidemiología

La hipertensión renovascular representa el 1-2% de todas las personas que presentan hipertensión. Entre los pacientes hipertensos con sospecha de HTA secundaria moderada-grave, tienen una HTA renovascular entre el 10-45%.

Etiología

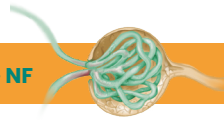
Las causas de hipertensión renovascular son:

- **Displasia fibromuscular.** Proceso idiopático, no inflamatorio y no arterioesclerótico que puede originar estenosis, oclusión, aneurismas y disección de arterias (las más frecuentes las renales, y las carótidas internas). En personas adultas es más habitual que se de en mujeres (80-90%), de edad media (en torno a los 50 años) y de raza caucásica. De causa desconocida, se ha relacionado con ciertos factores ambientales, como el tabaquismo; hormonales, es cuatro veces más frecuente en mujeres) y factores mecánicos. En menores puede aparecer en el contexto de la neurofibromatosis de Von Recklinghausen.
- **Arterioesclerosis y estenosis ateromatosa de la arteria renal.** Es la causa más frecuente de la hipertensión renovascular y entre los factores de riesgo destacan el sexo varón, la diabetes, y la edad, siendo más frecuente en las personas mayores de 60 años. Suele ir asociada a coronariopatía, vasculopatía periférica, hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal.
- **Otras causas de HTA renovascular:**
 - **Arteritis de Takayasu.** Es muy poco habitual en nuestro medio, pero es una causa frecuente de hipertensión renovascular en Asia y África. Es más frecuente en mujeres, donde se puede llegar a triplicar con respecto a los varones.
 - **Disección aórtica.**
 - **Aneurisma de arteria renal.** Frecuente en la panarteritis nodosa con aneurismas con morfología "arrosariada" de la arteria renal.

Manifestaciones clínicas

Entre los datos que deben hacer sospechar una hipertensión renovascular se encuentran:

- **Criterios clínicos/analíticos:**
 - **HTA de comienzo brusco**, sin historia familiar de HTA.
 - **Debut** con crisis hipertensiva (presión sistólica > 180 mmHg y/o presión diastólica > 120 mmHg).
 - **HTA en población diana:** mujeres menores de 50 años (en ese caso conviene sospechar de la presencia de displasia fibromuscular) o varones mayores de 60 años con múltiples factores de RCV.
 - **Deterioro de la función renal** (inexplicado por otra causa) o caída



de más de 50 mmHg de la PA sistólica tras el inicio de tratamiento con IECA o ARA-II ► MIR 23-24, 17. La administración de BSRAA en estos pacientes baja de forma brusca la presión arterial, condicionada por una activación constante del eje; pero, al mismo tiempo, provoca hipoperfusión del riñón ipsilateral a la estenosis por lo que puede empeorar la función renal (Figura 13.1 y véase también el subapartado de tratamiento).

Si el FG sufre un deterioro mayor al 30% hay que sospechar una estenosis unilateral grave o, con frecuencia, una estenosis bilateral.

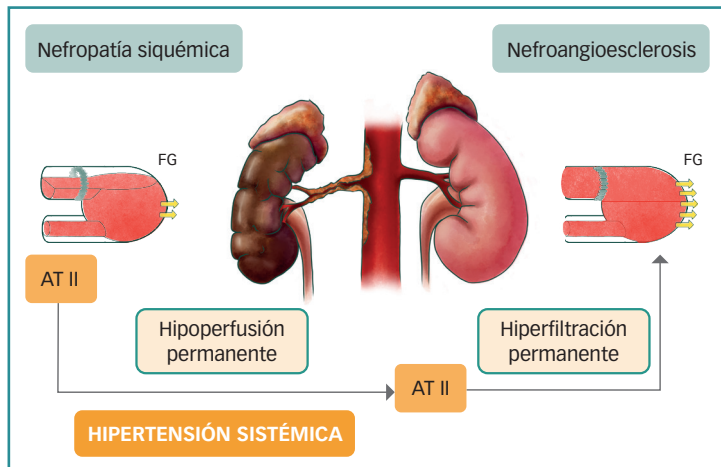


Figura 13.1. Estenosis unilateral de arteria renal. El efecto vasoconstrictor de la angiotensina II (AT-II) da lugar a HTA de inicio brusco y mal control. La hipoperfusión mantenida provocará nefropatía isquémica en el riñón afectado (asimetría renal y soplo en la zona de estenosis) y la hipertensión sistémica dará lugar a lesiones de nefroangioesclerosis en el riñón sin estenosis.

- **Datos complementarios.** Además de los criterios clínicos que se han visto, se deberán tener en cuenta los siguientes datos:
 - **Soplos abdominales:** en el flanco afectado por la estenosis o bilaterales si hay afectación de ambas arterias renales.
 - **Hiperaldosteronismo hiperreninémico:** alcalosis metabólica e hipopotasemia (debido a la hiperactivación del eje y a la acción mantenida de la aldosterona sobre la secreción tubular de hidrogeniones y potasio) ► MIR 20-21, 25-ED.
 - **Asimetría** en el tamaño o funcionamiento renal.
 - **Edema súbito pulmonar** de repetición (EAP *flash*).

La insuficiencia renal que puede acompañar a este proceso por hipoperfusión renal mantenida se denomina nefropatía isquémica.

Recuerda

- Hay que sospechar que existe HTA renovascular ante la patología de HTA de difícil control, de inicio brusco y grave acompañado de soplo/s abdominal/es y/o alcalosis metabólica hipopotasémica, y cuando existe deterioro de la función renal o caída de más de 50 mmHg de PA tras iniciar el tratamiento con IECA o ARA-II ► MIR 23-24, 17.

Diagnóstico

Para un correcto diagnóstico, deben estudiarse solo los casos de pacientes hipertensos con sospecha clínica o analítica de HTA renovascular.

El diagnóstico puede realizarse mediante:

- **Ecografía doppler.** De elección para el diagnóstico de sospecha, es la primera prueba que se debe realizar, ya que no es invasiva y no precisa administración de contraste. Aporta datos morfológicos y hemodinámicos de la onda de pulso (la presencia de altas velocidades en la arterial renal son sugestivas de estenosis a ese nivel). Es observador-dependiente, pero en manos experimentadas tiene alta sensibilidad y especificidad ► MIR 18-19, 135.
- **Angio-TC o angio-RMN.** Si los resultados de la ecografía doppler renal no son concluyentes, se recurrirá a la angio-TC, que requiere la administración de contraste, pero es más sensible que la ecografía doppler y permite realizar el diagnóstico de certeza. Otra opción es la angio-RMN también con alta sensibilidad y especificidad, pero que implica la administración de gadolinio, lo cual supone un riesgo de fibrosis sistémica nefrogénica en pacientes con FG < 30 mL/min.
- **Renograma isotópico con captopril.** Tras la administración de captopril se detecta en el renograma la disminución del filtrado en el riñón/es afectado/s. La sensibilidad y especificidad de esta prueba disminuye cuando el FG es < de 60 mL/min, pero puede ser útil para el diagnóstico en pacientes con alto riesgo de HTA renovascular y función renal conservada.
- **Arteriografía.** No debe realizarse para el diagnóstico de sospecha; pues obliga a la administración de una cantidad importante de contraste yodado, lo que supone un alto riesgo de nefrotoxicidad, en especial en aquellos pacientes con deterioro previo de la función renal, y es una prueba invasiva con riesgo de complicaciones como la ateroembolia. Se solicitará en pacientes con estenosis significativa detectada por ecografía doppler o angio-TC y orientada a una revascularización mediante angioplastia/stent (Figura 13.2).



Figura 13.2. (A) Arteriografía con estenosis de la arteria renal derecha (flecha). (B) Angioplastia: dilatación con balón. (C) Angiografía: colocación de stent (flecha).

■ Tratamiento

A la hora de prescribir un tratamiento a pacientes que presentan hipertensión renovascular se puede recurrir a tratamiento farmacológico con antihipertensivos y a la revascularización:

• Tratamiento antihipertensivo:

- **IECA/ARA-II:** de elección en todas las estenosis unilaterales o bilaterales con bajo impacto hemodinámico, siempre que se consiga controlar la PA sin deterioro grave de la función renal (caída del FG < 30%). Es necesario comenzar con dosis bajas y vigilar la PA y la función renal en todo momento. Están contraindicados en pacientes con estenosis grave unilateral sobre riñón único funcionante, estenosis bilateral grave o siempre que exista deterioro grave de la función renal con su uso independientemente del grado de estenosis.
- Los **calcioantagonistas** se han asociado con mejoría de la supervivencia y disminución de la mortalidad cardiovascular en pacientes con hipertensión renovascular. Tienen la ventaja de que no producen deterioro de función renal.
- **Otros antihipertensivos:** β -bloqueantes y diuréticos ahorradores de potasio.
- **Revascularización:** de elección en:
 - **Estenosis grave** bilateral o unilateral sobre riñón único funcionante **MIR 12-13, 82-CD**.
 - **HTA refractaria a tratamiento** óptimo con IECA/ARA-II.
 - **Deterioro grave del FG** tras inicio de IECA o ARA-II (caída de FG > 30%).
 - **Episodios recurrentes de edema agudo de pulmón.**

Las técnicas de revascularización son:

- **Angioplastia transluminal percutánea de arteria/s renal/es.** Habitualmente con la colocación de *stent* (la ATP simple asocia reestenosis > 30%). Si la lesión arterioesclerótica afecta al ostium renal de la aorta abdominal hay mayor tasa de fracaso terapéutico.
- **Cirugía.** Reservada para aquellos pacientes con lesiones anatómicas complejas, con necesidad de cirugías mayores (aneurisma de aorta abdominal) o fallo de las técnicas de revascularización percutánea.

13.4. Enfermedades vasculares renales

Las enfermedades vasculares renales son: tromboembolismo arterial renal, enfermedad ateroembólica, trombosis venosa renal y nefroangioesclerosis.

■ Tromboembolismo arterial renal

El tromboembolismo arterial renal es el cuadro clínico producido por la **obstrucción aguda de una o más de las arterias renales principales.**

Hay que diferenciar entre dos etiologías principalmente:

- **Trombosis de la arteria renal.** Es muy poco frecuente. Puede ser el episodio final de una estenosis progresiva de la arteria renal por arterioesclerosis, bajo gasto mantenido, manipulación quirúrgica de la arteria (debida, por ejemplo, a un trasplante) o por traumatismo causado por el cinturón de seguridad, en un accidente de tráfico.

- **Embolia en la arteria renal.** Procedente casi siempre de las cavidades cardíacas izquierdas, en la mayoría de los casos en relación con una fibrilación auricular de reciente diagnóstico o mal control del tratamiento anticoagulante.

Se suele manifestar por medio de un dolor lumbar intenso, similar al de un cólico renal, con elevación marcada de LDH (> del doble de lo normal), pero con mínima o nula elevación de GOT. Es habitual que haya hipertensión brusca, por liberación de renina desde el territorio isquémico y/o por el dolor; y fiebre, por el extenso daño tisular. En el sedimento puede haber hematuria (30%) y proteinuria (15%), pero la función renal y la diuresis se mantienen gracias al riñón contralateral (excepto que sea bilateral, 30% de los casos, o en el paciente monorreno).

La primera **prueba diagnóstica** será una **ecografía doppler**, ya que es no invasiva; pero, si hay dudas diagnósticas, se debe realizar una **angio-TC**, que al ser más sensible permite realizar un diagnóstico de certeza.

Recordar

- De forma general, en las enfermedades vasculares renales:
 - La ecografía *doppler* es la primera prueba que se debe realizar; la prueba ideal para el cribado o diagnóstico de sospecha.
 - La angio-TC es la prueba más sensible, más útil para llegar al diagnóstico de certeza.

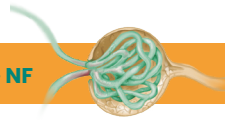
El **tratamiento** se basa en la **eliminación del trombo** mediante cirugía o fibrinólisis local. En general, se elige la fibrinólisis por ser menos agresiva. Transcurridas las primeras seis horas, el resultado funcional es cada vez peor, limitándose el tratamiento activo a casos con menos de 24 h de evolución (el máximo es de 48 h, a partir de ahí se elige siempre un tratamiento conservador).

■ Enfermedad ateroembólica o embolia de colesterol

La ateroembolia es una enfermedad sistémica producida por la **rotura de una placa de ateroma** que se encuentra, habitualmente, a nivel de la aorta ascendente, del cayado o de la aorta descendente, con suelta de cristales de colesterol (microgotas de grasa dispersas en la sangre) que se distribuyen en una o más regiones del cuerpo.

Es más frecuente en varones mayores de 60 años, con alto RCV. Generalmente se produce tras manipulaciones vasculares (cateterismos, cirugía cardíaca o aórtica). La placa de ateroma puede romperse durante el procedimiento endovascular (ateroembolia aguda) o quedar inestable rompiéndose días o semanas después (ateroembolia subaguda).

Al romperse la placa, las gotas microscópicas de colesterol viajan hasta quedar enclavadas (ateroembolia) al nivel de pequeñas arteriolas o capilares distales. A nivel renal, se suelen localizar en las arterias arcuatas o interlobulARES (calibre 150-200 micras), en los que los cristales de colesterol son visibles con microscopía óptica. Estos cristales provocan granulomas por reacción de cuerpo extraño con células gigantes, polimorfonucleares y eosinófilos.



Las manifestaciones clínicas de la ateroembolia dependen de los órganos y tejidos afectados:

- **Manifestaciones extrarrenales.** Los émbolos de colesterol pueden localizarse, además de en el riñón, en la piel (es el órgano más afectado), en el SNC, retina, bazo, páncreas, hígado y, potencialmente, en cualquier parte del organismo:
 - **Afectación cutánea:** es la más frecuente (> 50%) y tiende a afectar a los dedos de manos y pies, donde puede verse frecuente *livedo reticularis* (Figura 13.3), gangrena, cianosis acra, necrosis cutánea y ulceración, nódulos cutáneos (granulomas de células gigantes alrededor de los émbolos de colesterol), púrpura distal y hemorragias cutáneas en astilla. Es frecuente que dichas lesiones ocurran en presencia de pulsos distales conservados.
 - En el **fondo de ojo**, son típicos los émbolos de colesterol (amarillos) enclavados en la bifurcación de las arteriolas (**placas de Hollenhorst**).
 - Las manifestaciones **gastrointestinales o neurológicas** son menos frecuentes, pero pueden aparecer hasta en el 25% de los casos.



Figura 13.3. Ateroembolia de colesterol con afectación cutánea.

- **Manifestaciones renales (25-50%).** Deterioro variable de FG, ocasionalmente acompañado de eosinofilia e hipocomplementemia en sangre y de proteinuria y eosinofilia en el sedimento urinario. El paciente con ateroembolia suele tener hipercolestolemia e hipertensión. Las claves para el diagnóstico de ateroembolia se pueden observar en la Figura 13.4 ► MIR 14-15, 106; MIR 12-13, 81 :

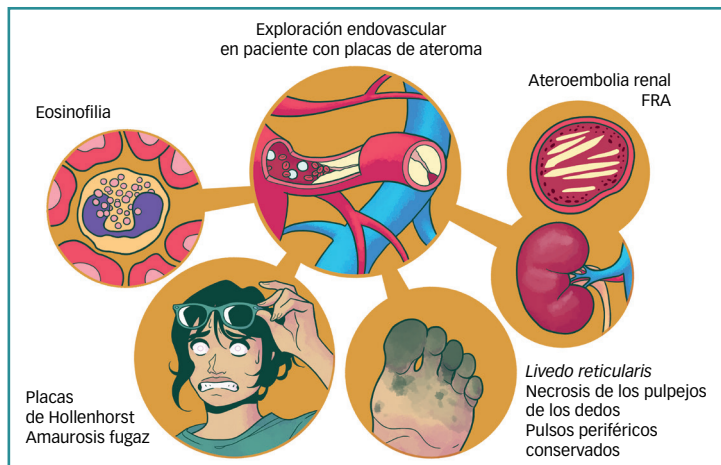


Figura 13.4. Ateroembolia de colesterol.

- **Sospecha clínica:**
 - **Arterioesclerosis grave** (antecedentes de IAM, ACVA, claudicación).
 - **Cateterismo** previo reciente con deterioro de la función renal de aparición variable (desde FRA agudo en las primeras 24 horas hasta la aparición subaguda semanas después de la intervención).

- Uso de **anticoagulantes o fibrinólisis**.

- **Edad** superior a 50 años.

• **Datos de la exploración:**

- **Manifestaciones cutáneas y oculares:** es diagnóstica la evidencia de émbolos de colesterol en el fondo de ojo. Se ven con frecuencia lesiones cianóticas en los pulpejos de los dedos de los pies.

• **Datos de laboratorio:**

- Elevación de la velocidad de sedimentación.
- Leucocitosis y trombocitopenia.
- Eosinofilia y eosinofilia. Proteinuria.
- Puede haber hipocomplementemia por activación local del complemento en los vasos afectados.

- **Biopsia de las lesiones cutáneas o de músculo:** se puede observar cristales de colesterol de morfología biconvexa, rodeados de granulomas de cuerpo extraño. Con la fijación histológica, el cristal de colesterol desaparece, siendo visible únicamente el molde dejado por el mismo en el tejido. Cuando no se evidencian lesiones de ateroembolia en piel o músculo, o no queda clara la etiología del FRA, se debe realizar biopsia renal (Figura 13.5).

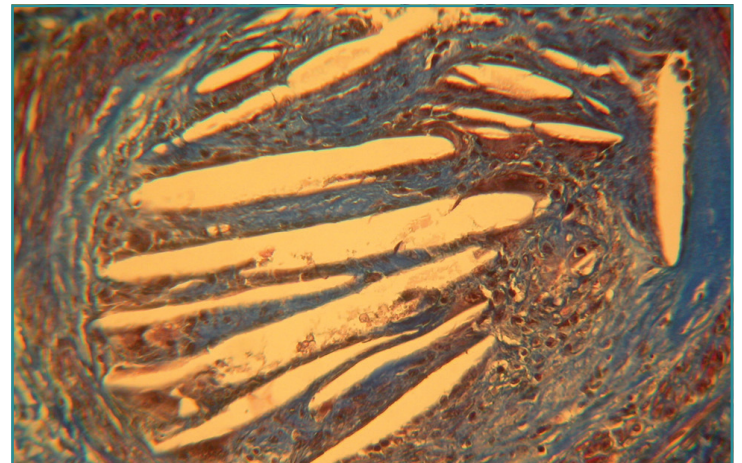


Figura 13.5. Ateroembolia de colesterol sobre arteria arcuata renal.

Se debe realizar el diagnóstico diferencial con otras causas de FRA con hipocomplementemia como la GN postestreptocócica (típico antecedente infeccioso y SNI), otras patologías con FRA y eosinofilia como la nefritis inmunoalérgica (antecedente de un fármaco y clínica característica con *rash* cutáneo, artralgias y dolor lumbar alto) y también con la nefrotoxicidad por contraste yodado (Tabla 13.1).

INSUFICIENCIA RENAL TRAS EXPLORACIÓN ENDOVASCULAR	NEFROTOXICIDAD POR CONTRASTE	ATEROEMBOLIA RENAL
Inicio	A las 48 horas	Desde 12 horas después a semanas después (agudo/subagudo)
Recuperación	Entre 7-10 días	1/3 recuperan, 1/3 ERC, 1/3 ERCT con necesidad de diálisis
Eosinofilia	Ausente	Presente (30% de casos)
Complemento	Normal	Bajo (30% de casos)
Afectación extrarrenal	Exploración normal	<i>Livedo reticularis</i> , púrpura, placas de Hollenhorst, etc.
Laboratorio	Cilindros granulosos	Hipocomplementemia, eosinofilia, eosinofilia
Estado general	Normal	Malestar general

Tabla 13.1. Diagnóstico diferencial entre nefrotoxicidad por contraste yodado y ateroembolismo de colesterol.

No hay tratamiento eficaz, pero es posible prevenir nuevos episodios con la modificación de los hábitos de vida, el control de la PA y el uso de estatinas como hipolipemiantes para la estabilización de las placas de ateroma.

Recuerda

- Insuficiencia renal + púrpura MM-II + eosinofilia tras cateterismo = ateroembolia renal.

Trombosis venosa renal

La trombosis de la vena renal es una patología que aparece como complicación de distintos trastornos. Se asocia a:

- Hipercoagulabilidad:** síndrome nefrótico (pérdida de antitrombina), neoplasias, síndrome antifosfolípido, etc.).
- Trombosis primaria de cava.**
- Compresión** relacionada con traumatismos, tumores, trasplante renal, etc.

La trombosis de la vena renal ocasiona un **aumento retrógrado de la presión venosa** que provoca una trombosis venosa intrarrenal y, finalmente, un descenso en el flujo y filtrado renal.

La clínica depende de la velocidad de instauración del cuadro, siendo tanto más llamativa cuanto más aguda sea la trombosis. La presentación aguda tanto en niños como en adultos suele cursar con dolor cólico, hematuria y proteinuria intensa; en adultos, y sobre todo en ancianos, la clínica puede

ser más insidiosa con deterioro subagudo de la función renal acompañado de alteraciones del sedimento.

Recuerda

- Se debe sospechar TVR en un paciente con SN que comienza con dolor intenso en fosa renal y hematuria macroscópica.

La principal complicación es la **progresión de la trombosis venosa hacia la vena cava**, con trombosis de la misma o con suelta de émbolos en la circulación venosa, que acaban condicionando tromboembolismos pulmonares de repetición.

La vena renal izquierda recoge el drenaje venoso de los plexos gonadales periuretrales y puede producir varicocele del testículo izquierdo, como resultado del establecimiento de circulación colateral.

El diagnóstico de sospecha se hará con **ecografía doppler**, donde además del trombo se podrá ver el riñón afectado aumentado de tamaño. Cuando existan dudas, el diagnóstico de certeza se realizará con una **angio-TC o angio-RMN**.

El tratamiento de elección es la **anticoagulación**. En caso de tromboembolismos de repetición, puede ser necesario colocar un filtro de cava inferior por vía percutánea desde la vena yugular.

En la **Figura 13.6** y **Tabla 13.2** se muestra el diagnóstico diferencial con la embolia de arteria renal y un cólico nefrítico.

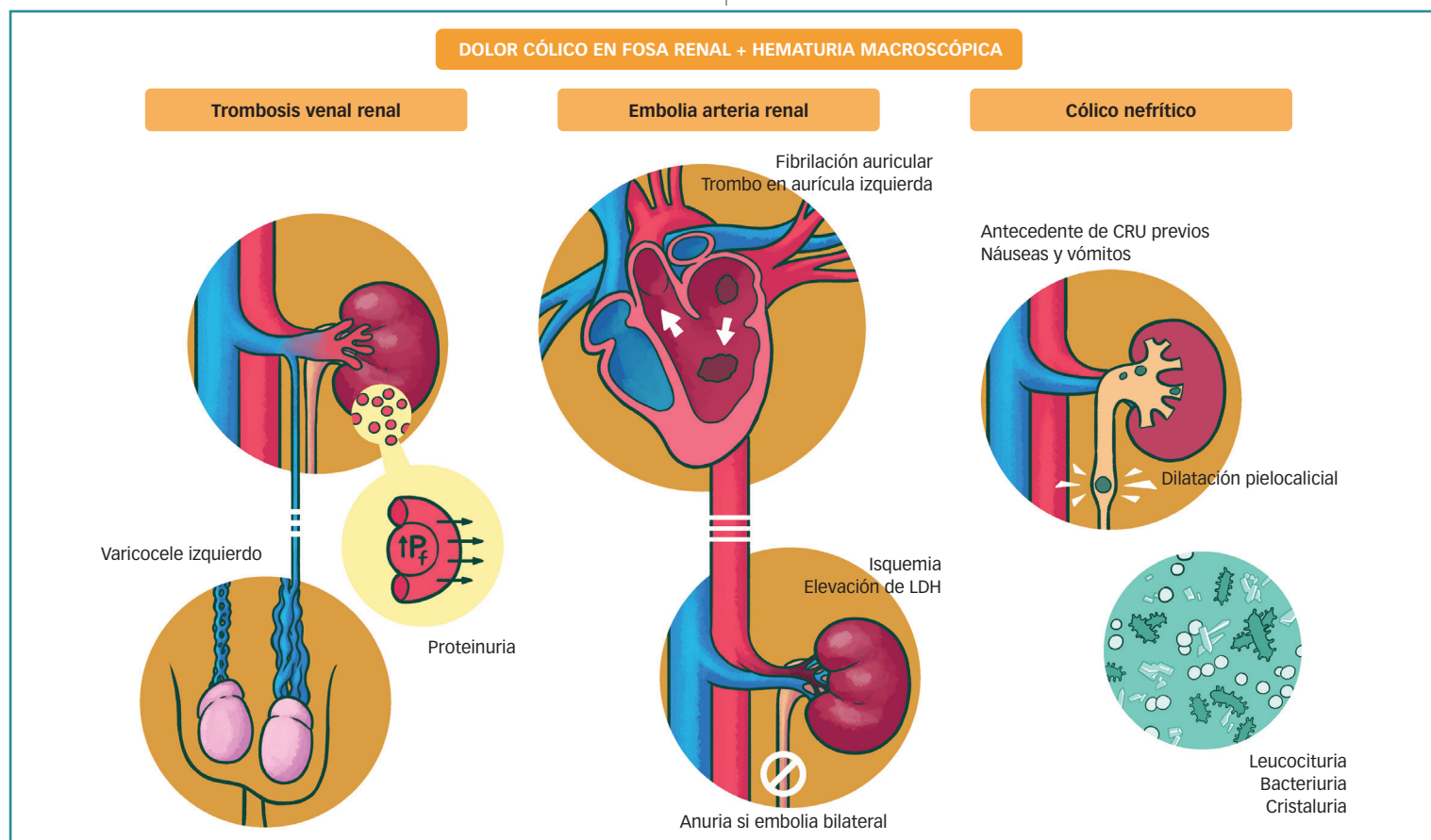
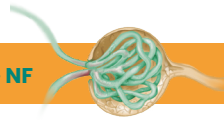


Figura 13.6. Diagnóstico diferencial de trombosis venosa central, embolia arterial renal y cólico nefrítico.



	TROMBOSIS VENA RENAL	EMBOLISMO RENAL	CÓLICO NEFRÍTICO
	Dolor lumbar de tipo cólico e inicio brusco en fosa renal ± hematuria acompañante		
Perfil de paciente	Hipercoagulabilidad/SN	65 años/FA/alto RCV	< 60 años/CRU previos
Clínica/laboratorio	Varicocele izquierdo Proteinuria	FA en ECG Elevación de LDH Anuria si bilateral	Litiasis en radiografía de abdomen Dilatación uréter/pelvis (eco) Cristaliuria
Tratamiento	Anticoagulación sistémica (bomba de heparina sódica)	Fibrinólisis (ideal en las primeras 6 horas)	Hidratación/espasmolíticos/analgesia

Tabla 13.2. Diagnóstico diferencial de trombosis venosa renal, embolia arterial renal y cólico nefrítico ► MIR 17-18, 133.

■ Nefroangioesclerosis

La HTA causa lesión en varios **órganos diana**:

- **Retina:** retinopatía hipertensiva.
- **Corazón:** cardiomiopatía hipertensiva, así como aumento de la incidencia de cardiopatía isquémica.
- **Riñón:** causa nefroangioesclerosis.

La nefroangioesclerosis es el cuadro histológico y clínico condicionado por la HTA a nivel renal. Afecta fundamentalmente a la **microvasculatura pre-glomerular** (arterias y arteriolas previas al glomérulo):

- En la **arteriola aferente**, en la capa muscular, aparece un material homogéneo PAS positivo (a esto se le denomina hialinosis de la arteriola aferente).
- En las **arteriolas interlobulillares y arcuatas**; además de la hialinosis, hay fibrosis de la íntima, duplicación de la lámina elástica interna e hipertrofia de las células musculares lisas.
- Las **lesiones glomerulares** son secundarias a la isquemia: ovillos arrugados con membranas basales “fruncidas” y engrosadas, aumento de la matriz mesangial sin proliferación celular, esclerosis segmentaria de las asas capilares más próximas al polo vascular del glomérulo y evolución de la lesión hacia la esclerosis global (glomeruloesclerosis).

En hipertensiones muy graves (diastólicas superiores a 120 mmHg), más frecuentes en población afroamericana, puede desencadenarse un cuadro de lesión glomerular agudo con lesiones de microangiopatía trombótica que asocian retinopatía hipertensiva grado III-IV (hemorragias “en llama” y exudados o edema de papila en el fondo de ojo).

Suele asociar lesión de diferentes lechos vasculares (cerebro, corazón y riñón) y presentarse clínicamente junto con insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal aguda o deterioro neurológico. Puede aparecer *de novo* o

sobre una nefroangioesclerosis benigna y se denomina clínicamente como HTA maligna o acelerada (en muchos de estos cuadros se asocia microangiopatía trombótica y la causa subyacente podría ser un SHUa).

Asociadas a la nefroangiosclerosis, existen dos **lesiones típicas** en la histología:

- **Necrosis fibrinoide de las arteriolas**, con obliteración de la luz por endarteritis (infiltración leucocitaria).
- **Engrosamiento intimal** a expensas de la proliferación de células miointimales (**Figura 13.7**) que ocasionalmente adoptan disposición “en capas de cebolla”, similares a las que se pueden ver en otras causas de MAT (véase la **Figura 9.1** del tema 9).

El tratamiento es el **control de la presión arterial y de los factores de progresión de la enfermedad renal**.

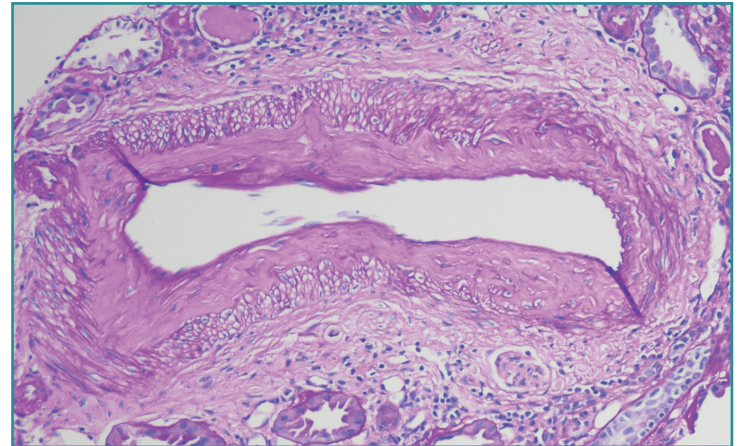


Figura 13.7. Hiperplasia miointimal arterial grave en biopsia renal de paciente hipertenso de larga evolución (cortesía de los Dres. Cannata y Barat).

Casos clínicos

Varón de 73 años con antecedentes de hipertensión arterial en tratamiento con enalapril y dislipidemia en tratamiento con atorvastatina. Acude a Urgencias derivado desde consulta de alergología tras objetivarse una creatinina de 2,4 mg/dL en análisis de sangre, solicitada para estudio de *rash* cutáneo de 10 días de evolución. Además, destaca elevación de velocidad de sedimentación e hipocomplementemia (C3 30 mg/dL, C4 9 mg/dL), con resto de parámetros normales, incluyendo fórmula leucocitaria. Ingreso reciente, hace tres semanas, por SCASEST, con realización de cateterismo de arterias coronarias donde se descartó lesiones de las mismas, así como ecocardiografía transtorácica con FEVI normal, con hipertrofia ventricular izquierda. Función renal al alta con creatinina de 1,2 mg/dL, que corresponde con su función renal basal. Señale la respuesta **CORRECTA** en relación con la probable causa de fracaso renal agudo de este paciente:

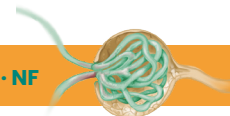
- 1) Se debe de iniciar rápidamente tratamiento con bolos de metilprednisolona ante probable cuadro de nefritis inmunoalérgica.
- 2) La N-acetilcisteína no ha demostrado ser eficaz como profilaxis primaria para evitar esta patología, siendo más útil la expansión con sueroterapia previa al procedimiento diagnóstico.
- 3) Sería conveniente realizar un fondo de ojo al paciente, así como explorar adecuadamente zonas acras en busca de lesiones que apoyen el diagnóstico.
- 4) Es esperable encontrar ausencia de pulsos distales.

RC: 3

Mujer de 41 años sin antecedentes personales ni familiares de interés, acude a Urgencias tras presentar cefalea holocraneal intensa opresiva no pulsátil de dos horas de evolución. Constantes al ingreso: PA 190/110 mmHg, FC 85 lpm, temperatura 35,9 °C. A la exploración física únicamente destaca un soplo abdominal en el flanco izquierdo, con pulsos femorales presentes y simétricos, sin signos meníngeos asociados. Análíticamente destaca Cr 1,7 mg/dL y presencia de alcalosis hipopotasémica. Señale la respuesta **INCORRECTA** en relación con la patología que presenta la paciente:

- 1) Es una patología más frecuente en mujeres jóvenes y de edad media.
- 2) La arteria con mayor probabilidad de estar afectada es la arteria renal derecha.
- 3) Hay una mayor incidencia de cardiopatía isquémica e ictus isquémico, respecto a la población general.
- 4) En niños varones se asocia a neurofibromatosis.

RC: 2



Bibliografía

- ⊙ Arias Rodríguez M, Martín Malo A, Ortiz Ardua A, *et al.* Nefrología clínica, 5.ª ed. Editorial Médica Panamericana, 2023.
- ⊙ Johnson RJ, Floege J, Tonelli M. Comprehensive Clinical Nephrology, 7.ª ed. Elsevier, 2023.
- ⊙ Jennette JC, D'Agati V. Heptinstall's Pathology of the Kidney, 8.ª ed. Wolters Kluwer, 2023.
- ⊙ Yu A, Chertow GM, Luyckx V, *et al.* Brenner and Rector's The Kidney, 11.ª ed. Elsevier, 2019.
- ⊙ KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). Clinica Practice Guidelines. Glomerular diseases Guideline (Updated 2021). Diabetes (Updated 2022). CKD (Updated 2023). Lupus Nephritis (Updated 2024). ANCA vasculitis (Updated 2024).
- ⊙ Nefrología al día. Tratado electrónico con actualización periódica temática y de libre acceso. Navegador temático del conocimiento nefrológico. Edición del Grupo Editorial Nefrología de la Sociedad Española de Nefrología. www.nefrologiaaldia.org.
- ⊙ Up to date. On line. Clinical decision support resource associated with improved outcomes. Wolters Kluwer Health. www.uptodate.com.
- ⊙ Registros SEN (Sociedad Española de Nefrología). ERCA. Glomerulonefritis (Registros 2023)
- ⊙ Guías SEN (Sociedad Española de Nefrología). Enfermedad poliquística del adulto (2020).
- ⊙ Guías American Diabetes association (adaptadas al informe de consenso ADA/EASD) (Uptaded 2023).
- ⊙ Global Kidney Health Atlas: www.theisn.org/global-atlas © International Society of Nephrology, 2023.

En la realización de este manual han intervenido:

Coordinación del proyecto multidisciplinar:

Sandra León Paraíso, Fernando de Teresa Galván y Fernando de Teresa Mansilla

Coordinación editorial:

Sonia Clavería Irazo

Edición:

Marta García Cortizas y Belén Martín Armand

Corrección:

Equipo CTO

Ilustración de cubierta:

Txema Martínez Ávila

Ilustración de interior:

Luis Bajo Collados, Marina Heredia Marcos, Judith Hernán González
y Jonathan Alejandro Pérez Barrón

Diseño de interiores:

Txema Martínez Ávila y Victoria Rivas Guerra

Algoritmos y otros gráficos:

Victoria Rivas Guerra

Imágenes de anatomía patológica:

Dr. Antonio Barat Cascante, Dr. Pablo Javier Cannata Ortiz
y Dr. Francisco Javier Díaz Crespo

Maquetación e impresión:

Cañizares Artes Gráficas

Material digital:

Adaptación digital:

Óscar Díaz González, Adrián Gutiérrez Álvarez, Juan Carlos Quintero de Teresa
y José Antonio Serrano Sánchez

Equipo multimedia:

Cecilia León Paraíso, María López Romero, Daniel Paraíso Frías,
Beatriz Parrondo Jiménez y Miriam Rodríguez Paredes

Agradecimientos:

Asier Albarrán Rodríguez, Alba Bernad Sanz, Roxana Cerdá Cosme,
Magdalena Espigares Rodríguez, Sergio Mata Redondo, Laura Miño Cifuentes,
Laura Ponce Pastor, Vanessa Spranger Hierro y Audrey Carolina Vargas Velasco